Dossier du CNHIM

Revue d'évaluation sur le médicament

Publication bimestrielle
1999, XX, 5-6

SOMMAIRE

L'AÉROSOL-THÉRAPIE PAR NÉBULISATION

Évaluation thérapeutique

1999, XX, 5-6

Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament

ISSN 0223.5242

Sommaire

Dossier du CNHIM
1999 Tome XX, 5-6

Tous les articles publiés dans DOSSIER sont le fruit d'un travail collectif, sur le fond et sur la forme, entre les Rédacteurs-Signataires, le Comité de Rédaction, et la Rédaction du CNHIM d'une part, le Comité de lecture et certains experts, spécialistes du sujet traité, d'autre part. Sur chaque sujet, DOSSIER du CNHIM ne publie donc pas les opinions de tel ou tel, mais réalise une analyse scientifique critique, la plus objective possible.

Directeur de la Publication : J.M. Kaiser

RÉDACTION
Rédacteur en chef : M.C. Husson
Secrétaire de rédaction : C. Fréville
Comité de rédaction : P. Arnaud (Rouen), B. Bastia (Marseille), I. Debrix (Paris), C. Demange (St Dié), J.E. Fontan (Paris), C. Guérin (Paris), B. Sarrut (Paris).
Secrétariat : M. Bouchot, F. Prince

COMITÉ DE LECTURE : C. Advenier (Versailles), P. Assayag (Paris), A. Baumelou (Paris), P. Beaufils (Paris), P. Bernades (Clichy), C. Buffet (Bicêtre), J.P. Blayac (Montpellier) D. Brossard (Saint-Germain en Laye), D. Cabrol (Paris), A. Certain (Paris), A. Escousse (Dijon), J.M. Extra (Paris), P. Faure (Paris), M. Feuilhade de Chauvin (Paris), P. Gayral (Paris), P.M. Girard (Paris), J.P. Giroud (Paris), J.C. Koffel (Strasbourg), C. Kreft (Paris), C. Larousse (Nantes), A. Le Hir (Paris), P. Maire (Lyon), G. Massé (Paris), C. Montagnier (Bayonne), B. Quinet (Paris), Ch. M. Samama (Paris), X. Sauvageon (Paris), E. Singlas (Paris), M. Torck (Lille),, G. Vedel (Paris), J.M. Vetel (Le Mans), T. Vial (Lyon)

IMPRESSION : Express Service Est - 19, Bd Georges Bidault, 77183 Croissy-Beaubourg - Rythme de parution: 6 numéros par an N° ISSN 0223.5242. N° de commission paritaire: 71987

CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MÉDICAMENT (CNHIM)

7, rue du Fer à Moulin 75005 Paris - Tél. : + 33(0) 1 44 08 77 77 - Fax : + 33(0) 1 43 36 76 49 - Email : Cnhim@wanadoo.fr
Le CNHIM est une association indépendante à but non lucratif (loi 1901) dont la vocation est de dispenser une information rigoureuse et scientifique sur le médicament.
Président : J.M. Kaiser
Président fondateur : A. Mangeot †
Directeur : M.C. Husson
Promotion : C. Grevot
Secrétariat-Abonnement : M. Bouchot, F. Prince
Conseil d'Administration : H. Allemand (Paris), P. Arnaud (Rouen), A. Baumelou (Paris), A. Becker (Paris) , F. Berthet (St Maurice), M.C. Bongrand (Marseille), O. Brault (Paris), S. Ferry (Lyon), J.E. Fontan (Paris), B. Fragonard (Paris), M.C. Gaillot (Paris), F. Gimenez (Paris), A. Graftieaux (Chalon sur Marne), G. Hazebroucq (Paris), J.M. Kaiser (Paris), J.F. Latour (Lyon), A.V. Lebelle (Angers), R. Leverge (Paris), A.M. Liebbe (Compiègne), Ch. Marty (Paris), C. Penot-Ragon (Marseille), JP Reynier (Marseille), M. Ricatte (Paris), A. Sarfati (Ivry), B. Sarrut (Paris), B. Van Bockstael (Lomme), G. Willoquet (Évry).

Les articles de Dossier du CNHIM sont indexés dans BIBLIOGRAPHIF ®.

Le CNHIM a la propriété des textes publiés dans ce numéro et se réserve tous les droits de reproduction (même partielle), d'adaptation, de traduction, pour tous les pays et par quelque procédé que ce soit (loi du 11 mars 1957, art. 40 et 41 du Code Pénal art. 425).

Échos du CNHIM 3

Évaluation thérapeutique :

Aérosolthérapie par nébulisation

Éditorial François Faurisson 4

Première partie : Généralités

Introduction 8

Les différents aérosols 8
- Les aérosols-doseurs pressurisés (spray)
- Les inhalateurs de poudre sèche
- Les aérosols-doseurs autodéclenchés
- Les aérosols vrais : nébuliseurs

Anatomie et physiologie du système respiratoire 10
- Le système respiratoire
- Anatomie fonctionnelle du système respiratoire
- Physiologie du système respiratoire

Rappels physiopathologiques des principales affections respiratoires nécessitant un traitement par nébulisation 21
- Épreuves fonctionnelles respiratoires
- Les maladies obstructives

Principe physique et mécanique des aérosols 27
- Granulométrie
- Physico-chimie
- Dépôt d'un aérosol
- Caractéristiques nécessaires des particules devant être nébulisées
- Facteurs favorisant le dépôt proximal ou distal

Ventes 1999 (prix TTC)
Abonnement : Institutions Hospitalières et Particuliers : 922,00 F, Laboratoires : 1844,00 F,
Numéro : Institutions Hospitalières et Particuliers : 174,00F Laboratoires : 348,00 F (tarif dégressif envisageable).

Deuxième partie : Générateurs

Généralités 33

Générateurs pneumatiques 33
- Composition
- Principe de nébulisation
- Caractéristiques des aérosols
- Différents types de nébuliseurs pneumatiques
- Circuits de nébulisation
- Comment choisir un couple générateur pneumatique/nébuliseur ?

Générateurs ultrasoniques 37
- Composition
- Principe de nébulisation
- Caractéristiques des aérosols
- Circuit de nébulisation

Petit matériel, fonctions annexes et interfaces 38
- Circuit patient
- Fonctions annexes
- Interface

Choix d'un appareil en fonction de la pathologie 39

Interactions médicaments-générateurs d'aérosol 39

Erreurs les plus fréquentes 39

Troisième partie : Monographies médicamenteuses

Médicaments utilisés dans le cadre de l'AMM
- Budésonide 43
- Cromoglycate sodique 49
- Dornase alpha 55
- Ipratropium bromure 60
- Pentamidine iséthionate 68
- Salbutamol 74
- Terbutaline 80

Médicaments utilisés hors AMM de façon courante
- Antibiotiques : gentamicine, tobramycine, amikacine, polymyxine E, glycopeptide (vancomycine) 86
- Amphotéricine B 111
- Corticoïdes : bêtaméthasone, méthylprednisolone, dexaméthasone 116
- Épinéphrine 123
- Métacholine 130
- Mucolytiques : acétylcystéine, ambroxol, bromhexine, mesna 135
- Ribavirine 144

Médicaments utilisés hors AMM de façon expérimentale
- Alpha 1-antitrypsine 151
- Amiloride 157
- Ciclosporine 163
- Furosémide 168
- Héparine 174
- Interféron gamma 182
- Interleukine 2 190
- Morphine 196
- Prostacycline 201
- Divers : *Anticancéreux (Cisplatine, 5 fluoro-uracile), Antibiotiques (Streptomycine, Polymyxine B, Bêta-lactamines), Éthanol, Antagonistes des leucotriènes, Uridine triphosphate, Nicotine, Insuline* 208

Quatrième partie : En pratique

Aspects pratiques 226

Aspects administratifs, réglementaires et coût de prescription 231

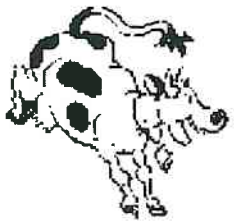
Annexes

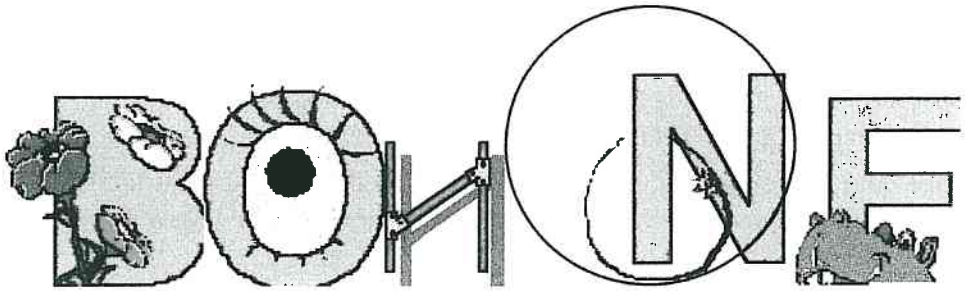
Glossaire 236

Abréviations usuelles en pneumologie 237

Propositions de bonnes pratiques de l'aérosol-thérapie par nébulisation 238

Code T.I.P.S. des générateurs d'aérosols et du petit matériel 242




BONNE

ANNÉE

2000

Éditorial

La nébulisation, après des décennies d'utilisation empirique est un mode d'administration des médicaments aujourd'hui mieux connu, pour lequel des outils d'évaluation, techniques et pharmacologiques, sont actuellement disponibles.

Elle présente divers avantages par rapport aux voies systémiques :

- un meilleur rapport efficacité/effets indésirables par une focalisation initiale du médicament au site à traiter, qui permet d'augmenter l'index thérapeutique de certains médicaments,

- il s'agit d'une voie qui évite le tube digestif, qui peut limiter de diverses manières la biodisponibilité des médicaments (pH, équipement enzymatique, premier passage hépatique), sans nécessiter de voie d'abord veineuse.

Par contre :

- c'est un mode d'administration techniquement plus complexe que l'injection ou l'administration orale, que ce soit dans le choix du matériel adéquat ou dans ses conditions d'utilisation,

- l'administration du médicament requiert la coopération des patients, sous peine d'inefficacité du traitement.
Ces aspects peuvent rebuter certains prescripteurs. Le non-respect de certaines précautions techniques peut rendre inefficace le traitement.

Ainsi, malgré son intérêt thérapeutique, la nébulisation est trop souvent sous-employée ou mal employée. Cette situation a été entretenue par une cascade pessimiste : manque d'informations sur les conditions d'utilisation (nébulisation et inhalation), prescriptions mal adaptées ou techniquement imprécises, résultats thérapeutiques inconstants, marginalisation de la voie inhalée.

Le besoin d'information est d'autant plus marqué que la gamme de médicaments dont l'AMM prévoit ce mode d'administration est singulièrement limitée : 7 spécialités seulement en pneumologie. Or, l'absence d'enregistrement spécifique se traduit entre autre par une absence d'informations techniques de la part des laboratoires pharmaceutiques. Comme le montre ce Dossier du CNHIM, la place occupée dans l'aérosolthérapie par des spécialités dédiées à d'autres voies, constitue un des paradoxes de ces traitements.

Une autre spécificité de l'administration par nébulisation est son caractère techniquement complexe et évolutif.
Il est plus difficile de produire un aérosol adapté à telle ou telle topographie de dépôt que d'injecter un médicament par voie veineuse.
L'utilisation de nébuliseurs requiert un minimum de connaissances concernant la génération des aérosols et leur devenir dans l'appareil respiratoire.
De plus les matériels disponibles évoluant rapidement, il serait préjudiciable, en termes d'efficacité, de figer le choix des nébuliseurs ou les règles d'utilisation d'un médicament.
Plutôt que d'essayer de classer les matériels existants, et à venir, dans des catégories préétablies, au risque de voir vite apparaître des " inclassables ", il convient de définir les performances attendues pour chacune des applications, et de choisir le couple nébuliseur-produit en fonction de son adéquation technique.
De tels choix supposent une communauté de vocabulaire et de concepts entre les différents acteurs impliqués : prescripteurs, pharmaciens, personnel soignant et patients, mais aussi laboratoires pharmaceutiques et autorités de tutelle.

Face à cette situation administrativement et techniquement complexe, plutôt que de chercher à tout prix des responsables, un certain nombre d'associations de patients (AFLM notamment), de soignants et de cliniciens, ont pris l'initiative d'évaluer les matériels et les pratiques.

En avril 1997, sous le parrainage d'onze sociétés savantes ou associations, se sont tenues des " Assises nationales sur les bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation ", en présence de représentants de l'industrie et des organismes réglementaires concernés. Les propositions de bonnes pratiques qui en sont issues marquent une étape dans la maîtrise de ces traitements.

Trois ans après, alors que la situation administrative a peu évolué, chacun a pu constater les progrès réalisés dans la pratique de l'aérosolthérapie, progrès liés aux multiples actions d'information.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail du CNHIM qui aborde de manière doublement réaliste l'aérosolthérapie : sous l'angle du mode particulier qu'est l'administration de médicaments par nébulisation d'une part, sous l'angle de l'action pharmacothérapeutique d'autre part, en prenant en compte dans son analyse les médicaments ayant ou non l'AMM pour cette voie.

Dr F. Faurisson
Pharmacologue, INSERM EPI 9933
Hôpital Bichat Claude Bernard

L'AÉROSOLTHÉRAPIE PAR NÉBULISATION

Évaluation thérapeutique

Avec la participation de Gaelle Bretot et Géraldine Canchon
et du Comité de rédaction

Pharmacie Centrale - Hôpital Charles Nicolle - CHU de Rouen
Remerciements : JF Dessanges (Paris), S Dominique (Rouen), F Faurisson (Paris), G Hazebroucq (Paris), L Holvoet (Paris), J Navarro (Paris), D Vervloet (Marseille)

Résumé

Au cours des dernières années, les techniques d'aérosolthérapie par nébulisation se sont largement développées. La voie inhalée permet de déposer rapidement sur l'organe cible un médicament et génère moins d'effets indésirables. Un aérosol peut être généré par divers moyens. Un aérosol est une suspension de particules solides ou liquides dans un gaz ou un mélange gazeux. Le médicament est dilué dans du sérum physiologique, les particules générées sont liquides. L'aérosol peut être généré par différents systèmes : l'aérosol doseur - dispositif le plus répandu mais nécessitant une parfaite coordination main-poumon, les chambres d'inhalation ou les nébuliseurs, pneumatiques ou ultrasoniques. Le dépôt de l'aérosol est lié aux nombreuses variations de calibre des bronches et bronchioles, aux écoulements d'air turbulents lors des bifurcations et les variations de débits aériens.

Afin de mieux comprendre le fonctionnement et l'efficacité de la nébulisation sont brièvement exposées l'anatomie et la physiologie du système respiratoire (mécanique de la respiration, échanges gazeux régulation de la respiration, notammen), les épreuves fonctionnelles respiratoires (volumes et capacités respiratoires, syndromes fonctionnels ventilatoires) ainsi que les principales pathologies concernées (asthme, bronchopneumopathies chroniques obstructives , mucoviscidose, bronchiolite, pneumocystose pulmonaire).

La physicochimie de l'aérosol est ensuite abordée. Une solution nébulisable doit posséder plusieurs caractéristiques : pH (voisin de 7), osmolarité (iso-osmolarité au plasma), viscosité. Les phénomènes physiques qui gèrent le dépôt des aérosols sont : l'impactation, la sédimentation et la diffusion. L'impactation se produit lorsqu'une particule ne peut suivre le courant aérien alors qu'elle rencontre une courbure ou une bifurcation. La sédimentation correspond au dépôt des particules sous l'action de la pesanteur. Elle intéresse surtout les petites particules.

La diffusion est liée au mouvement brownien des particules les plus fines.

Les générateurs d'aérosols sont des dispositifs médicaux générant un aérosol à partir d'une préparation liquidienne.

Ils permettent d'administrer des médicaments pour le traitement des pathologies ORL ou bronchiques. Ils sont constitués : 1) d'un nébuliseur - cuve dans laquelle est placée la préparation à nébuliser - de type pneumatiques ou ultrasoniques ; 2)du circuit patient - dispositifs accessoires placés entre la cuve de nébulisation et le malade ; 3) d'un masque ou embout (buccal ou nasal).

Les médicaments utilisés dans le cadre de l'AMM contiennent des substances actives, des excipients, des additifs sous une forme pharmaceutique adaptés à cette voie d'administration. Il s'agit de bronchodilatateurs (ß2 mimétiques - terbutaline, salbutamol -, anticholinergiques - ipratropium), de corticoïde (budésonide), d'antidégranulant (cromoglycate) utilisés dans le traitement de l'asthme ; de mucolytique (rhDNase ou dornase alfa) ; d'antiinfectieux (pentamidine).

Pour les médicaments ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration, il peut exister un risque, en particulier de bronchospasme sévère. Pour éviter ce risque, il faut au minimum que le pH de la solution finale soit proche de 7,4 et que l'osmolarité soit proche de 300 mosm/l.

De plus, la présence de produits potentiellement dangereux, tels que divers agents conservateurs doit être proscrite (ex : méthylhydroxybenzoate, propylhydroxybenzoate, chlorbutol, chlorocrésol, chlorure de benzalkonium, EDTA, borate phényl mercurique, thiomersal, sulfites….). De nombreux cas de réactions anaphylactiques ou asthmatiques apparues chez des personnes allergiques aux sulfites ont été publiés. Nombreuses sont les prescriptions concernant des médicaments dépourvus d'autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Parmi ces médicaments, il faut distingue ceux d'utilisation quotidienne, tels que les antibiotiques, les corticoïdes, les mucolytiques, l'amphotéricine B, la méthacholine, l'adrénaline, … de la multitude de médicaments dont l'utilisation par nébulisation est jusqu'à ce jour expérimentale.

Mots clés : Aérosol, asthme, BPCO, budésonide, cromoglycate sodium, dornase alfa, ipratropium bromure, mucoviscidose, nébuliseur, pentamidine iséthionate, pneumocystose, pneumologie, salbutamol, terbutaline.

PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

INTRODUCTION

LES DIFFÉRENTS AÉROSOLS

- **Les aérosols-doseurs pressurisés (spray)**
- **Les inhalateurs de poudre sèche**
- **Les aérosols-doseurs autodéclenchés**
- **Les aérosols vrais : nébuliseurs**

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RESPIRATOIRE

- **Le système respiratoire**
- **Anatomie fonctionnelle du système respiratoire**

1. Nez, pharynx - 2. Larynx - 3. Trachée - 4. Arbre bronchique - 5. Poumons et plèvre

- **Physiologie du système respiratoire**

1. Rappel sur la mécanique de la respiration (*La ventilation pulmonaire en 4 points - Les facteurs physiques influant sur la ventilation*) - 2. Les échanges gazeux (*Propriétés fondamentales des gaz - Échanges gazeux entre le sang, les poumons et les tissus*) - 3. Régulation de la respiration (*Les centres respiratoires - Facteurs influençant la fréquence et l'amplitude)*

RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES DES PRINCIPALES AFFECTIONS RESPIRATOIRES NÉCESSITANT UN TRAITEMENT PAR NÉBULISATION

- **Épreuves fonctionnelles respiratoires**

1. Volumes et capacités respiratoires (*Concernant les volumes - Concernant les capacités respiratoires - La ventilation-minute - La capacité vitale forcée - Le volume expiratoire maximale seconde (VEMS) - La ventilation alvéolaire (VA) - Le débit expiratoire de pointe*) - 2. Syndromes fonctionnels ventilatoires

- **Les maladies obstructives**

1. Asthme (*Étiologie, Symptomatologie, Mécanisme de la crise d'asthme - Épidémiologie - Les degrés de sévérités de la maladie asthmatique*) - 2. Bronchopneumopathies chroniques obstructives *(Généralités - La bronchite chronique - L'emphysème diffus*) - 3. Mucoviscidose (*Généralités - Symptomatologie - Évolution)* - 4. Bronchiolite (*Généralités - Bronchiolite aiguë virale)* - 5. Pneumocystose pulmonaire

PRINCIPE PHYSIQUE ET MECANIQUE DES AEROSOLS

- **Granulométrie**

1. MMD (Mass Median Diameter) - 2. Pourcentage de la masse de l'aérosol formé de particules inferieures à 5 µm de diamètre - 3. GSD (Geometric Standard Deviation) - 4. MMAD = Mass Median Aerodynamic Diameter

- **Physico-chimie de l'aérosol**
- **Dépôt d'un aérosol**

1. Généralités - 2. L'impaction - 3. La sédimentation - 4. La diffusion - 5. Correspondance entre la taille et la topographie de déposition

- **Caractéristiques nécessaires des particules devant être nébulisées**
- **Facteurs favorisant le dépôt proximal ou distal**

INTRODUCTION

Nébulisation vient du mot latin "*nebula*" ou "brouillard". L'administration de substances à visée thérapeutique par nébulisation est une pratique très ancienne puisque des traitements par la fumée étaient déjà réalisés il y a plus de 2000 ans. Au XIX^{ème} siècle, fumigations et vaporisations de diverses substances servaient de traitements symptomatiques à de nombreuses pathologies.

La voie inhalée présente de nombreux avantages par rapport aux voies systémiques dans la prise en charge des affections respiratoires. Elle permet un apport direct des substances actives au niveau de leurs cibles tissulaires situées dans la paroi bronchique. L'effet pharmacologique recherché est ainsi obtenu plus rapidement que par voie générale.
De plus, le passage systémique étant faible, l'administration de doses localement élevées est rendu possible sans effets indésirables notables.

Il existe 4 modes d'administration différents pour la voie inhalée, chacun possédant ses avantages et ses inconvénients : aérosols-doseurs pressurisés (spray), inhalateurs de poudre sèche, aérosols-doseurs autodéclenchés, aérosols vrais administrés par nébulisation. C'est ce dernier mode d'administration qui est traité ici.

Même si la nébulisation est à réserver à des situations particulières pour des raisons de coût et de maniabilité, elle présente un intérêt indéniable par rapport aux autres systèmes de nébulisation.
Malheureusement, en 1999, seuls 7 médicaments possèdent une autorisation de mise sur le marché pour cette voie d'administration. C'est pourquoi, de nombreuses substances actives sont administrées par nébulisation en dehors de l'AMM.

Une bonne pratique de l'aérosolthérapie par nébulisation suppose la connaissance :

- de son champ d'application, c'est à dire des principales pathologies concernées - notamment respiratoires,

- des médicaments utilisables par cette voie :
  avec AMM : budésonide, cromoglycate sodique, dornase alpha, bromure d'ipratropium, iséthionate de pentamidine, salbutamol, terbutaline,
  hors AMM d'utilisation courante (antibiotiques adrénaline, corticoïdes, mucolytiques, méthacholine, ribavirine) ou de façon expérimentale (alpha 1-antitrypsine, amiloride, ciclosporine, furosémide, héparine, interférons, interleukine 2, morphine, prostacycline...),

- de l'intérêt des médicaments administrés par cette voie plutôt que par voie systémique

- du matériel (générateur d'aérosols),

- des aspects techniques et pratiques,

Le goménol et les huiles essentielles ne sont pas traités.

LES DIFFÉRENTS AÉROSOLS

■ Les aérosols-doseurs pressurisés (sprays)

Les aérosols-doseurs pressurisés (spray) contiennent une substance active en solution ou en suspension dans un gaz propulseur, associée à des solvants et des stabilisants.
Ce sont les aérosols les moins chers et les mieux connus des patients.
Ils sont en général utilisés en premiere intention dans le traitement de l'asthme et des bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), y compris les formes sévères.

Avantages
Les spray sont portables, maniables, et donc parfaitement adaptés pour les malades ambulatoires.

Inconvénients
La complexité de l'utilisation des sprays - faisant intervenir plusieurs étapes bien définies - en limite l'emploi.
Chaque étape peut être réalisée de façon incorrecte :

- oubli d'agitation du flacon avant utilisation,

- présentation du flacon tête en haut,

- capuchon non ôté,

- mauvaise coordination entre le déclenchement de la dose et l'inspiration (manque de coordination main - bouche),

- inspiration trop rapide,

- absence de pause respiratoire,

- seconde prise trop rapprochée,

- déclenchement de plusieurs bouffées lors d'une inspiration.

Les facteurs entraînant une mauvaise utilisation sont :

- l'âge : la fréquence de mauvaise utilisation est supérieure chez les personnes âgées et chez les enfants jeunes,

- le niveau socio-éducatif,

- le nombre d'aérosols-doseurs utilisés : la mauvaise utilisation est moins fréquente chez les malades qui utilisent plusieurs aérosols-doseurs et en ont donc plus l'expérience.

La mauvaise utilisation chez les sujets asthmatiques et dans les bronchites chroniques est évaluée à environ 50 %, d'où l'intérêt des chambres d'inhalation.

■ Les inhalateurs de poudre sèche

Rechargeables ou jetables, les inhalateurs de poudre sèche sont plus coûteux et donc réservés dans la plupart des pays aux patients mauvais utilisateurs des aérosols-doseurs pressurisés.

Avantages
Leur principal avantage réside dans l'absence de coordination main - poumon et, à un moindre degré, dans l'absence de risque d'effet indésirable stratosphérique et bronchique car ces systèmes ne contiennent aucun gaz (mais ils peuvent contenir des additifs...).

Inconvénients
La propulsion de la poudre étant effectuée par l'inspiration elle-même, il est nécessaire que le débit inspiratoire soit suffisant pour que la quantité de substance active atteignant les bronches soit satisfaisante. Or, il apparaît que 50 % des adultes asthmatiques ne peuvent à leur état de base générer un débit inspiratoire de 60 ml/min et 4 % un débit de 30 ml/min. Chez les enfants d'âge préscolaire en crise d'asthme, ce taux est de 60 %.

■ Les aérosols-doseurs autodéclenchés

Récemment sont apparus des systèmes d'aérosols-doseurs autodéclenchés par l'inspiration dans l'embout buccal comme par exemple le système Autohaler®.
Lorsque le débit inspiratoire du sujet atteint le seuil - peu élevé - de 25 – 30 ml/min, l'aérosol-doseur se déclenche, libérant la bouffée. Ce système entraîne une pénétration de substance active supérieure à celle obtenue avec un aérosol classique mal utilisé.
Cette plus forte pénétration se traduit par une réponse thérapeutique plus rapide et plus importante.

■ Les aérosols vrais : nébuliseurs

Les aérosols vrais sont formés par nébulisation à l'aide de générateurs pneumatiques ou ultrasoniques. Les nébuliseurs permettent ainsi l'administration de solutions ou de suspensions de substances actives par nébulisation.

Inconvénients

- Coût élevé.

- Difficile maniabilité en ambulatoire : l'aérosolthérapie par nébulisation nécessite un appareillage encombrant qui doit avoir obtenu la marquage CE.

- Prérequis spécifiques des médicaments nébulisés
Les médicaments possédant une AMM pour cette voie d'administration ont fait l'objet d'une évaluation complète spécifique à la voie inhalée. En réalité, c'est l'efficacité du trio générateur d'aérosol-nébuliseur-médicament qui a été testée, car la compatibilité du système de nébulisation avec la préparation prescrite et la stabilité de ses performances avec cette préparation doivent être vérifiées
L'efficacité d'un médicament administré par nébulisation dépend largement des conditions de génération de l'aérosol. La taille des particules qui composent l'aérosol conditionne le site où le médicament nébulisé va se déposer.
Le choix du nébuliseur dépend de l'indication en fonction de la granulométrie.
En conséquence, il n'est pas souhaitable d'utiliser une substance active dans un, ou des système(s) de nébulisation non testé(s) pour l'utilisation de cette substance active.

- Éducation du patient et de sa famille nécessaire
Le patient et sa famille doivent être formés à la préparation du ou des médicament(s) à nébuliser, à l'utilisation du dispositif de nébulisation, à la technique d'inhalation des aérosols, à l'entretien et au nettoyage des systèmes de nébulisation (les générateurs d'aérosol nécessitent un entretien et un nettoyage réguliers très contraignants.

- Adaptation des interfaces à l'anatomie du patient

- Protection de l'entourage : la nébulisation de produits potentiellement dangereux nécessite un circuit de délivrance particulier possédant une interface occluse et un circuit expiratoire muni d'un filtre arrêtant au moins 99 % des particules d'un diamètre supérieur à 1µm.

Avantages
- Amélioration de l'acceptabilité des substances actives du fait d'une absence ou d'une diminution des effets systémiques, et notamment des effets indésirables.

- Rapidité d'action qui fait de la nébulisation le mode d'administration de choix des accès aigus d'affections ORL ou respiratoires chroniques (asthme, BPCO, laryngite aiguë et œdème laryngé de l'enfant).
- Intérêt potentiel chez le très jeune enfant qui a du mal à utiliser les systèmes d'inhalation classiques ou après échec des traitements classiques.

- Alternative thérapeutique intéressante chez l'adulte dans les BPCO, pour la bronchodilation obtenue dans les formes graves, après échec des autres traitements.

Applications

Même si l'avenir de la nébulisation est prometteur pour l'administration de médicaments à visée systémique, la nébulisation n'est actuellement indiquée que dans le traitement des affections respiratoires hautes et basses.
Les indications en pneumologie d'un traitement par nébulisation sont restreintes à quelques pathologies comme l'asthme et les bronchopathies avec hyperréactivité bronchique, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la mucoviscidose, la bronchiolite à VRS (Virus Syncitial Respiratoire) et la prophylaxie des pneumocystoses chez les patients séropositifs VIH. L'asthme et les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) concernent chacun

environ 5 % de la population dans les pays industrialisés. Ainsi la France compte environ 2,5 millions d'asthmatiques et autant de patients atteints de BPCO. Parmi ces 2,5 millions d'asthmatiques, 10 000 sont des asthmes graves et 100 000 des asthmes sévères. Trois quarts des asthmatiques ont eu leur première crise avant l'âge de 20 ans et l'asthme est responsable de plusieurs centaines de morts par an en France dont le dixièeme en Ile de France..

L'aérosolthérapie est souvent prescrite dans le traitement des affections aiguës ou chroniques des cavités nasales, des sinus de la face ou de l'oreille moyenne. Cependant, aucun médicament ayant l'AMM pour l'aérosolthérapie en oto-rhino-laryngologie n'a fait la preuve d'une réelle efficacité. Les quelques médicaments semblant efficaces dans cette indication sont prescrits dans un cadre hors AMM (exemple : traitement par de l'adrénaline nébulisée de la laryngite sous-glottique de l'enfant).

ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RESPIRATOIRE

Figure 1

■ Le système respiratoire

La principale fonction du système respiratoire est de fournir l'oxygène à l'organisme et de le débarrasser du gaz carbonique.
Cette fonction fait intervenir quatre processus, qui sous-tendent la respiration :
- ventilation alvéolaire = diffusion : l'air doit circuler dans les poumons afin de renouveler sans cesse les gaz contenus dans les alvéoles des sacs alvéolaires,

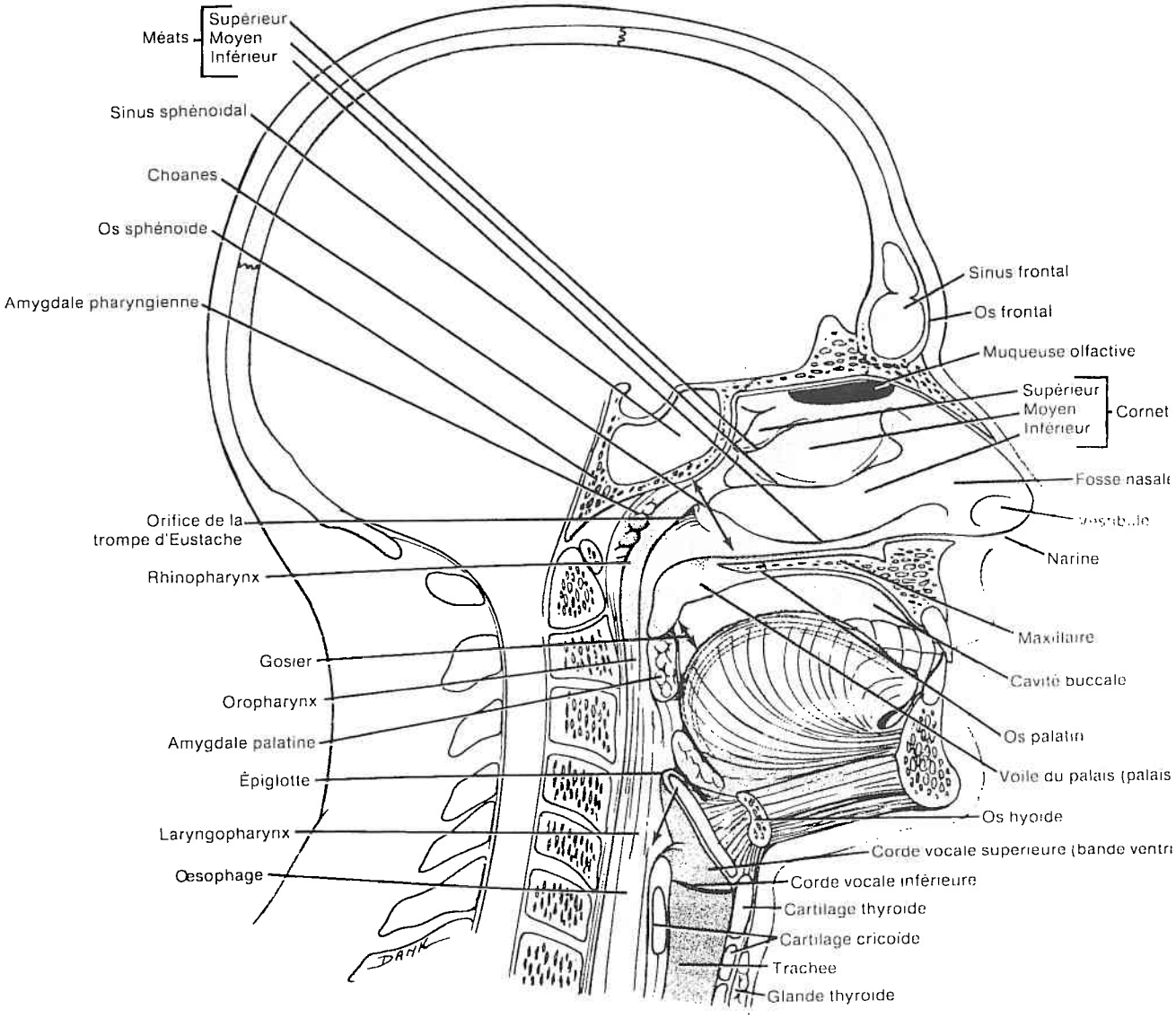


Figure 1 : Diagramme du côté gauche de la tête et du cou en coupe sagittale
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

- respiration externe : il doit y avoir échange gazeux entre le sang et les alvéoles, c'est à dire diffusion de l'oxygène vers le sang et diffusion du gaz carbonique vers les alvéoles.

- transport des gaz respiratoires : l'oxygène et le gaz carbonique doivent être transportés des poumons aux cellules et vice versa. Tel est le rôle du système cardiovasculaire et du sang.

- respiration interne : il doit y avoir échange gazeux entre les capillaires systémiques et les cellules.

Anatomie fonctionnelle du système respiratoire

Les organes du système respiratoire sont le nez, le pharynx, le larynx, la trachée, les bronches et les poumons (Figure 1). Du point de vue fonctionnel, le système respiratoire est constitué d'une zone de conduction et d'une zone respiratoire.

La zone de conduction comprend toutes les voies respiratoires, conduits relativement rigides qui acheminent l'air à la zone respiratoire.
Les organes de la zone de conduction ont pour rôles annexes de purifier, d'humidifier et de réchauffer l'air inspiré.

La zone respiratoire est le siège des échanges gazeux. Elle est composée des bronchioles respiratoires, des conduits alvéolaires et des alvéoles.

1. Le nez

Le nez abrite des récepteurs olfactifs. Il permet à l'air inspiré d'être :
- réchauffé grâce à un riche plexus de veines aux parois minces parcourant le tissu épithélial de la muqueuse nasale,
- humidifié (condensation de l'air expiré),
- purifié grâce aux vibrisses (poils du vestibule nasal) et aux chicanes des cornets moyen, supérieures et inférieures, qui arrêtent les grosses particules et au mucus qui emprisonne la poussière et les débris (purification par mouvements tourbillonnants : impaction).

2. Le pharynx

Le pharynx s'étend de la base du crâne à la sixième vertèbre cervicale. Il comprend :

- le nasopharynx qui est un conduit aérien,

- l'oropharynx et le laryngopharynx, qui permettent le passage des aliments et de l'air.

Le laryngopharynx - situé juste à l'arrière de l'épiglotte - s'étend jusqu'au larynx. À cette jonction les voies respiratoires et digestives divergent et le laryngopharynx s'unit à l'œsophage.

3. Le larynx

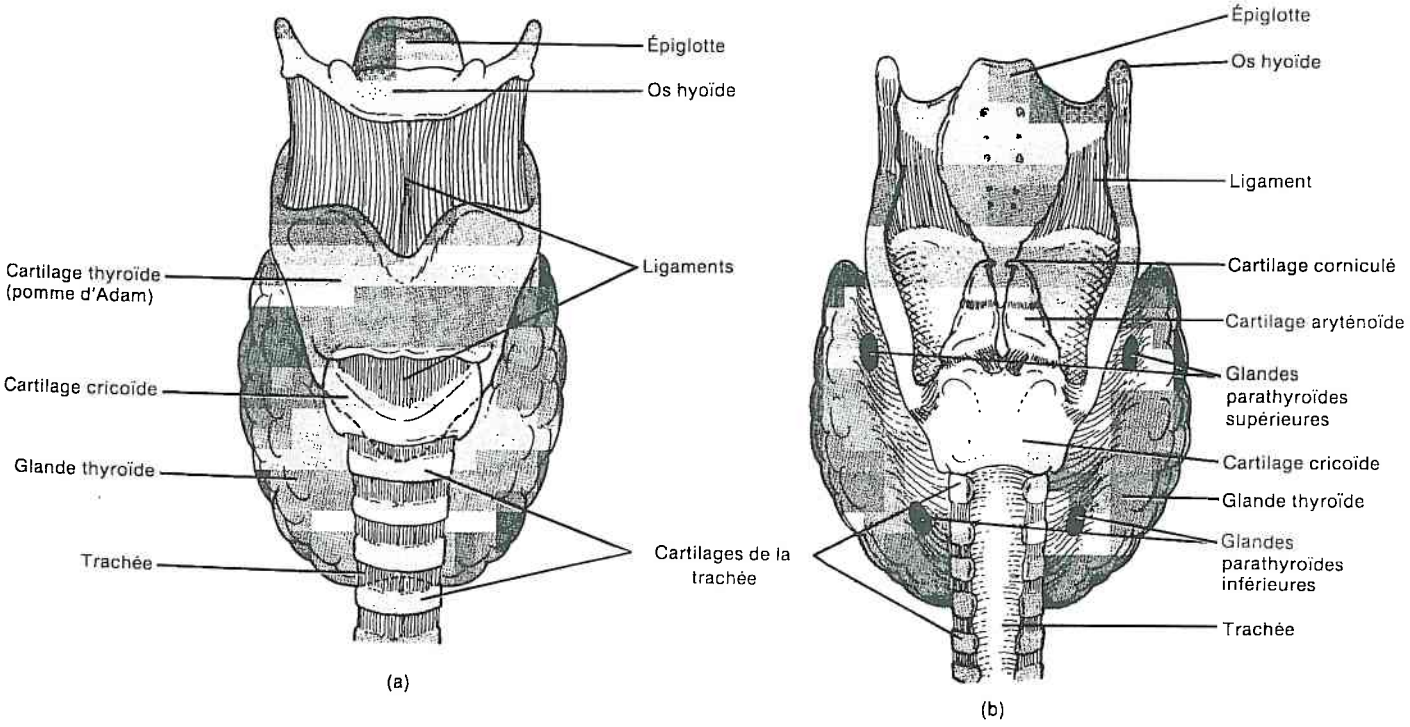


Figure 2 : Larynx — a = diagramme d'une vue antérieure ; b = diagramme d'une vue postérieure
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

Figure 2
Le larynx communique avec le laryngopharynx dans sa partie supérieure et avec la trachée dans sa partie inférieure. Lorsque les aliments sont propulsés dans le pharynx, le larynx se ferme. En revanche, quand le pharynx ne livre passage qu'à de l'air, le larynx s'ouvre largement et laisse l'air accéder aux portions inférieures des voies respiratoires. Le larynx intervient également dans la phonation grâce aux cordes vocales.

4. La trachée

La trachée s'étend du larynx au médiastin et se termine en donnant naissance aux deux bronches principales, ou bronches souches.
Elle est renforcée et maintenue ouverte par des cartilages en forme d'anneaux. Sa muqueuse est ciliée.

5. L'arbre bronchique

Les bronches principales droite et gauche, formées par la subdivision de la trachée, entrent dans les poumons et s'y subdivisent. L'arbre bronchique comprend en tout 23 ramifications de conduits aériens (figure 3). Au fur et à mesure de la dichotomie, il y a diminution progressive du calibre des voies aériennes. toutefois, la somme des section s disponibles croit, réduisant le flux dans les mêmes proportions.
La bronche principale droite est plus verticale et plus courte que la bronche gauche, et c'est généralement en elle que viennent se loger les corps étrangers inhalés.

À l'endroit où elles pénètrent dans les poumons, les bronches souches se divisent en bronches lombaires, une pour chaque lobe du poumon (cf infra). Elles se ramifient à leur tour en bronches segmentaires, puis en bronchioles et enfin en bronchioles terminales.

Le segment de tissus pulmonaire alimenté par une bronche segmentaire est appelé segment bronchopulmonaire, lui même divisé en de nombreux lobules.
Chaque lobule est entouré de tissu conjonctif élastique et contient un vaisseau lymphatique, une artériole, une veinule et une branche provenant d'une bronchiole terminale.

Les bronchioles terminales mènent aux structures de la zone respiratoire : les conduits alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles.
Les échanges gazeux s'effectuent dans les alvéoles, à travers la membrane alvéolo-capillaire. Les quelques 300 millions d'alvéoles constituent la majeure partie du volume des poumons et offrent une aire extrêmement étendue aux échanges gazeux.

La paroi des alvéoles est constituée également de cellules (pneumocytes de type II) sécrétant le surfactant alvéolaire qui tapisse la paroi interne de l'alvéole, facilitant ainsi les échanges gazeux (figure 5).

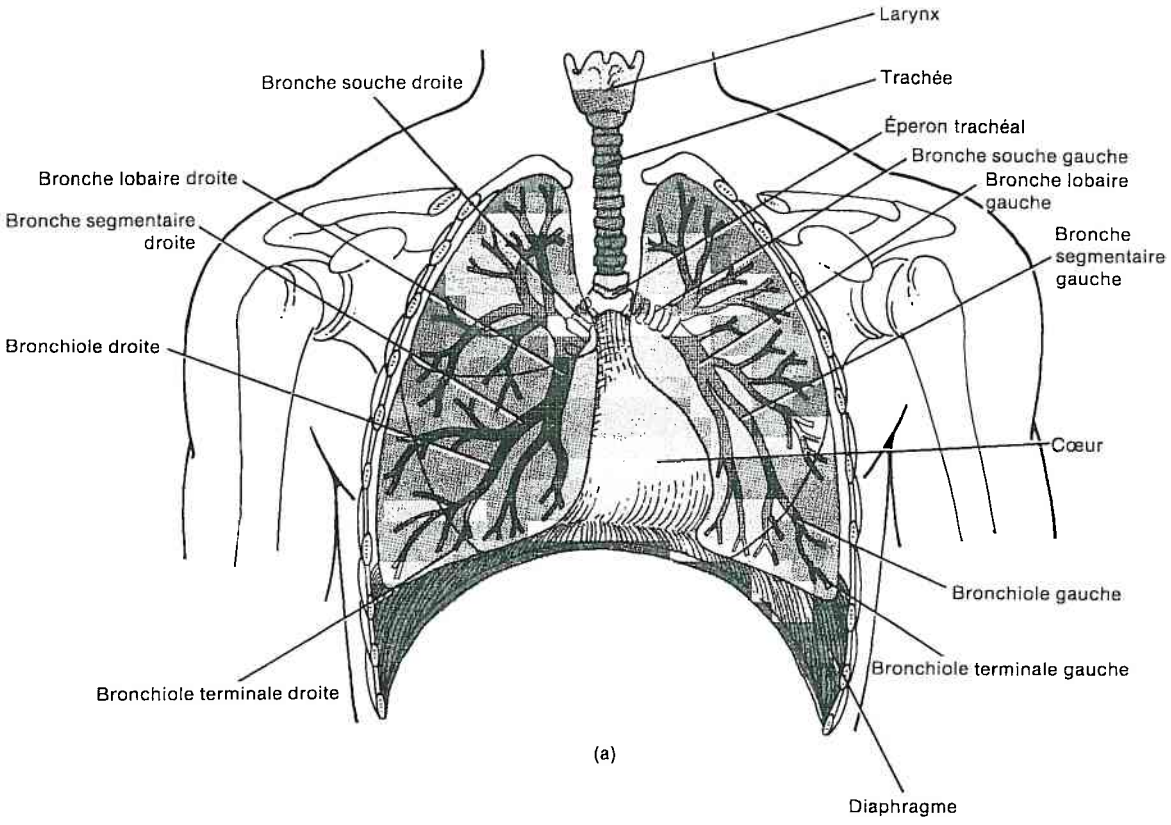


Figure 3 : Diagramme de l'arbre bronchique
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

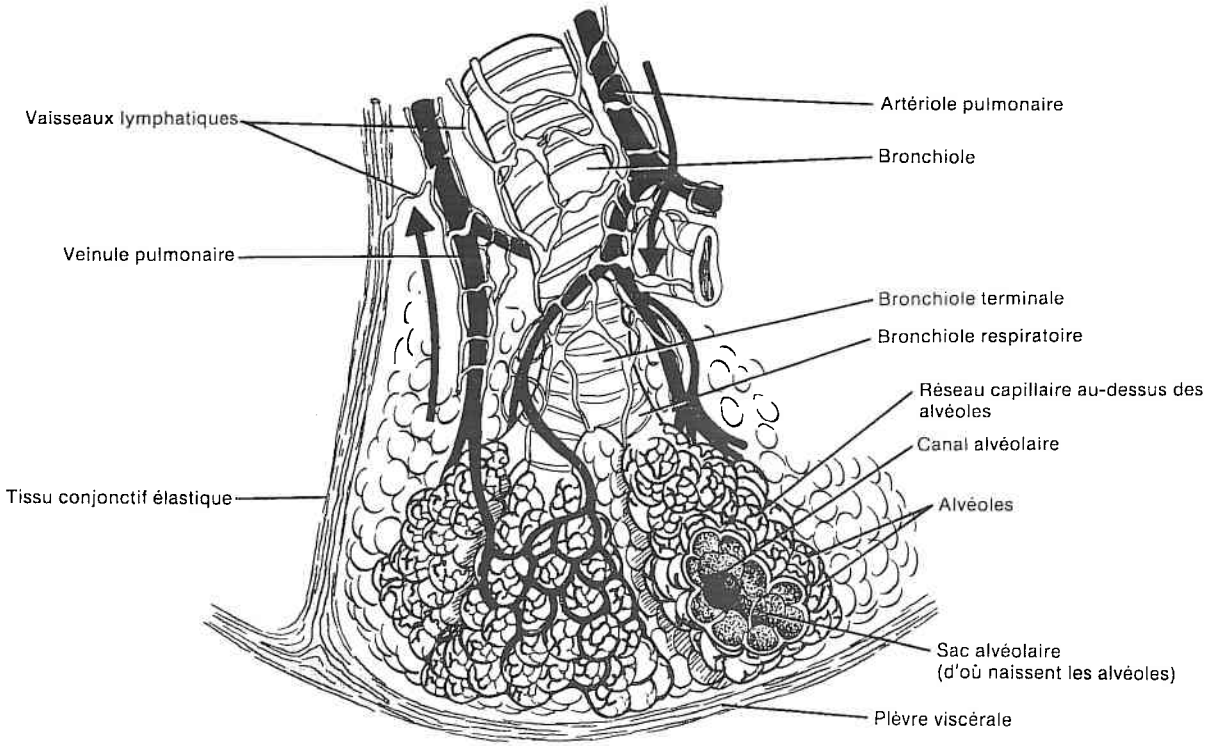


Figure 4 : Diagramme illustrant la structure histologique d'un lobule du poumon
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

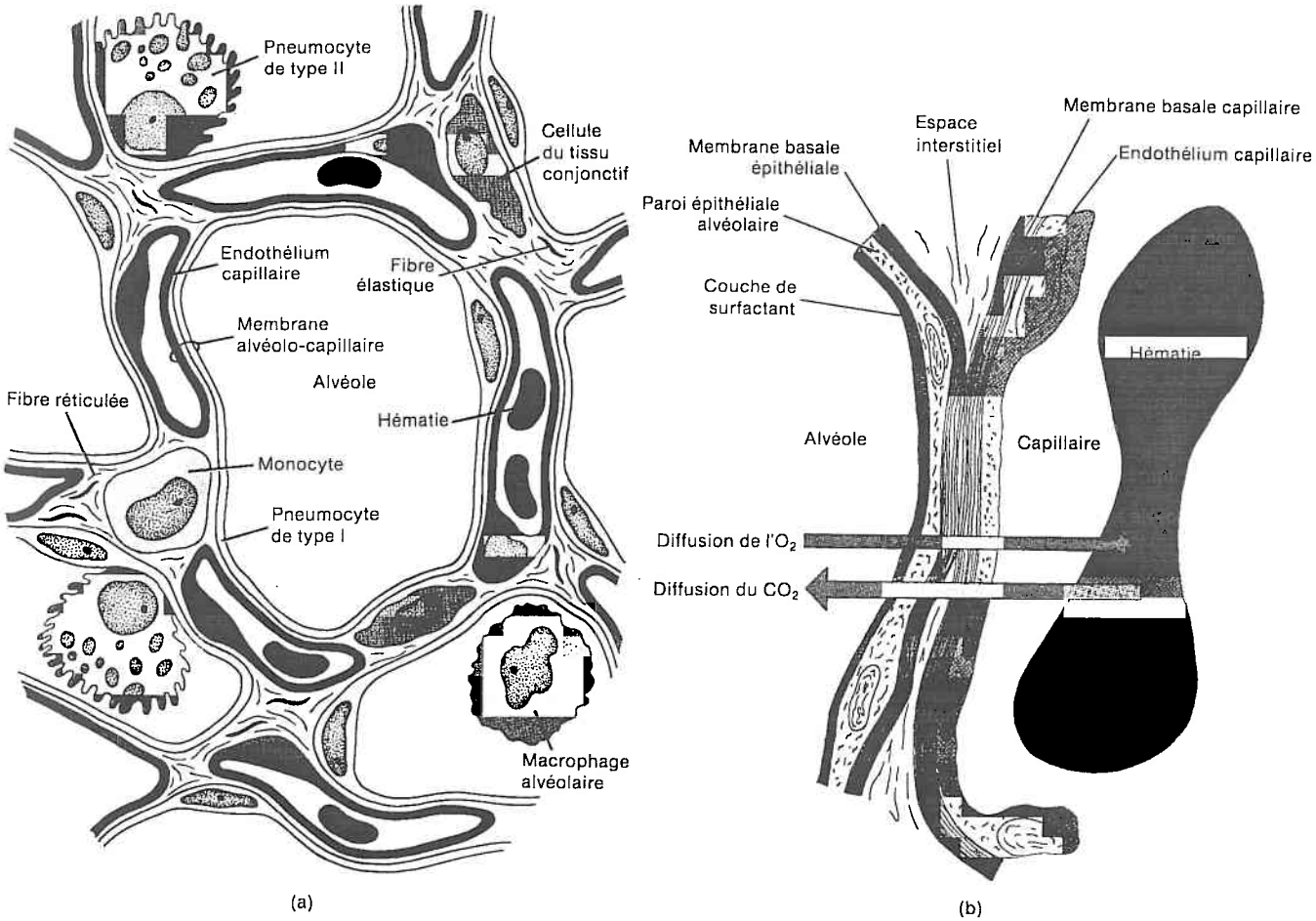


Figure 5 : Alvéole — (a) structure d'une alvéole; (b) membrane alvéolo-capillaire
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

Les alvéoles abritent enfin des macrophages ou " cellules à poussières " qui s'attaquent aux poussières, bactéries et autres corps étrangers inspirés par l'air.
Le long des subdivisions des bronches, le cartilage disparaît peu à peu, la muqueuse s'amincit et la quantité de muscle lisse augmente dans les parois.

6. Poumons et plèvre

Les poumons, qui sont les organes de l'échange gazeux, sont situés dans la cavité thoracique, de part et d'autre du médiastin (figure 6).

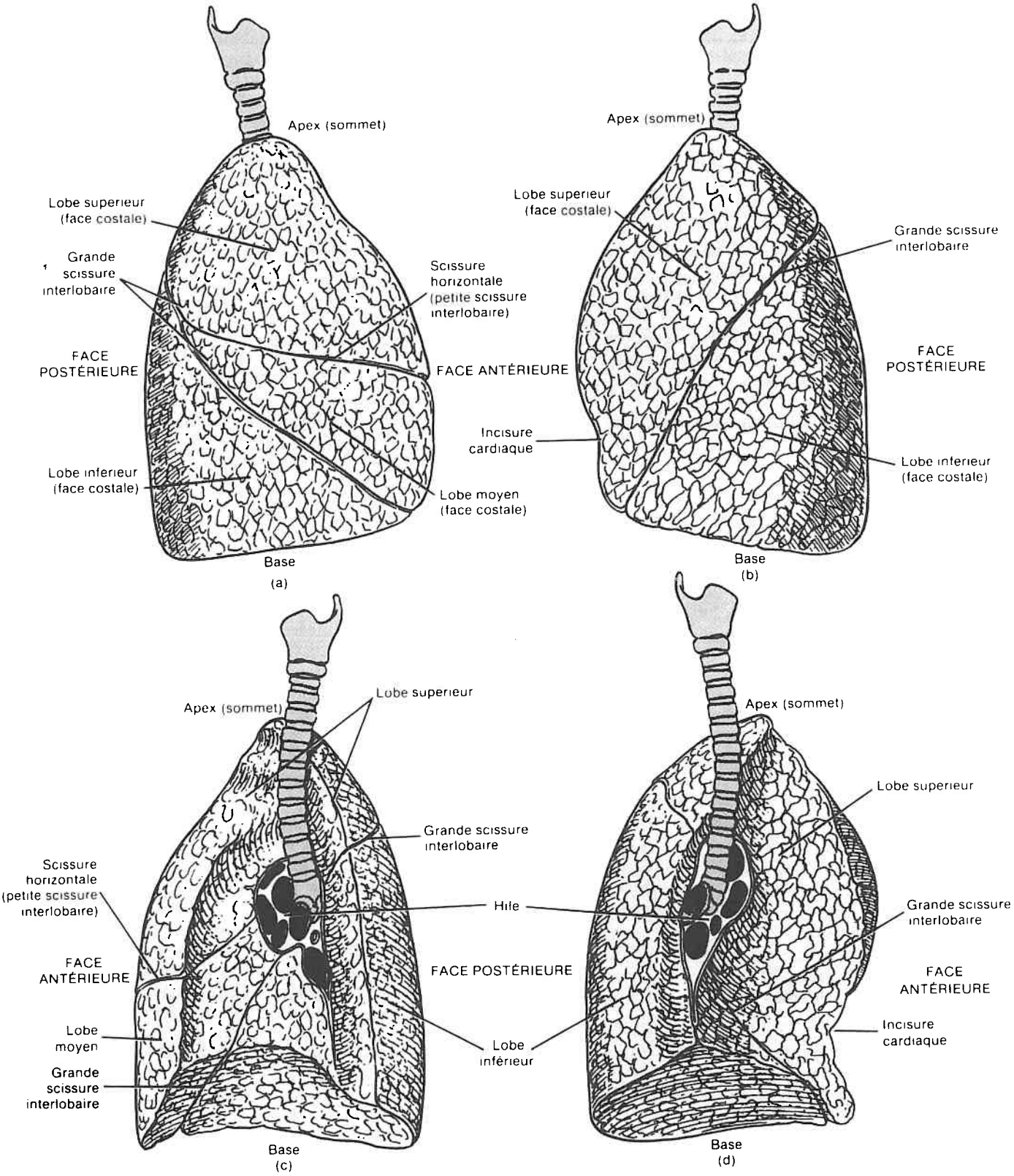


Figure 6 : Poumons — (a) vue latérale du poumon droit ; (b) vue latérale du poumon gauche ; (c) vue médiane du poumon droit ; (d) vue médiane du poumon gauche.
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

Chacun a une racine qui l'ancre au médiastin, une base, un apex ainsi qu'une face interne et une face costale.
Le poumon droit se subdivise en trois lobes. Le poumon gauche se subdivise en deux lobes, le lobe supérieur et le lobe inférieur.

Les poumons sont essentiellement formés de cavités et de conduits aériens soutenus par un stroma fait de tissu conjonctif élastique.

Les artères pulmonaires transportent aux poumons le sang provenant de la circulation systémique ; les veines pulmonaires renvoient au cœur le sang oxygéné, d'où il est distribué dans l'organisme ; les poumons eux-mêmes sont irrigués par les artères bronchiques (figure 7).

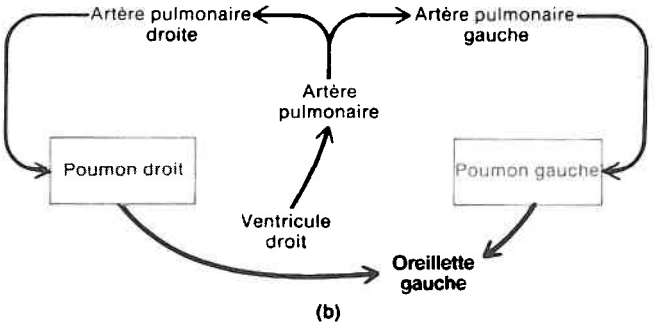
Le feuillet pariétal de la plèvre tapisse la paroi thoracique et la face supérieure du diaphragme ; le feuillet viscéral de la plèvre recouvre la surface des poumons. Le liquide pleural (dans la cavité pleurale) réduit la friction produite par les mouvements de la respiration.

■ Physiologie du système respiratoire

1. Rappel sur la mécanique de la respiration

1.1. La ventilation pulmonaire en 4 points

Figure 8
- La *pression intrapleurale* est toujours négative par rapport aux pressions intra-alvéolaire et atmosphérique.
- L'*écoulement des gaz* se fait des régions de haute pression vers les régions de basse pression.
- L'*inspiration* est due à la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux qui accroît le volume du thorax. À la suite de la diminution de la pression intra-alvéolaire, l'air s'engouffre dans les poumons jusqu'à ce que la pression intra-alvéolaire et la pression atmosphérique s'équilibrent.
- L'*expiration* calme est essentiellement un mouvement passif consécutif au relâchement des muscles inspiratoires et à la rétraction des poumons.
Les gaz s'écoulent hors des poumons tant que la pression intra-alvéolaire excède la pression atmosphérique.



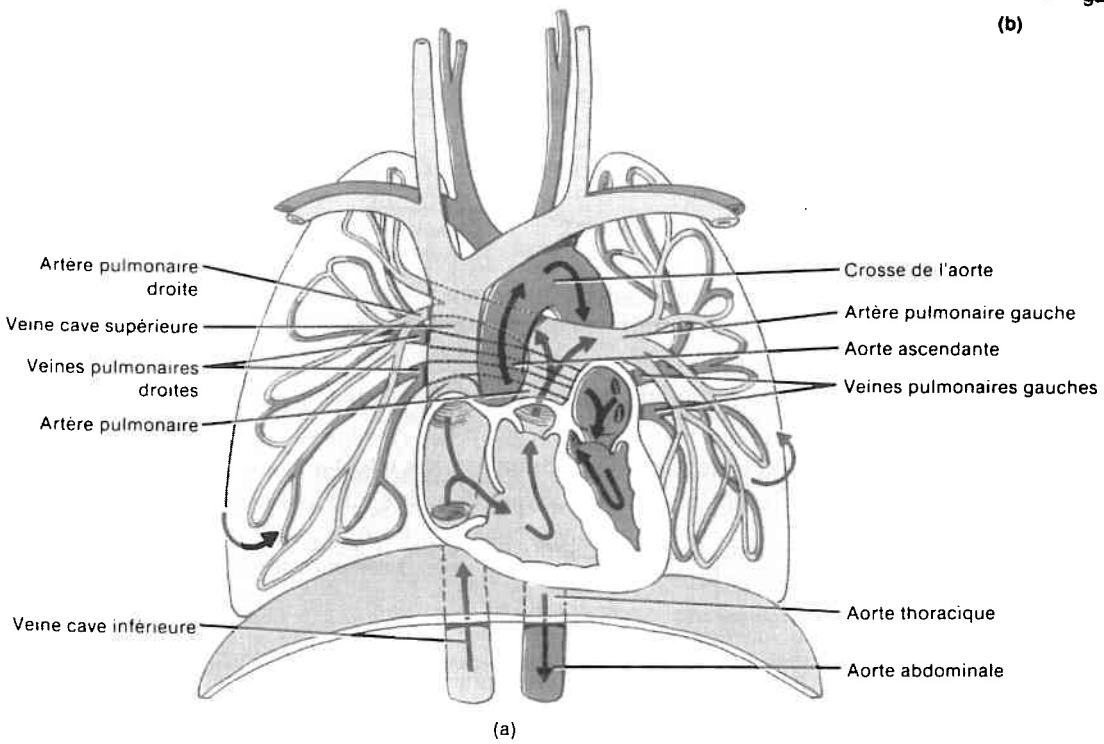


Figure 7 : Circulation pulmonaire — (a) diagramme : vue latérale du poumon gauche ; (b) schéma de la circulation
(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

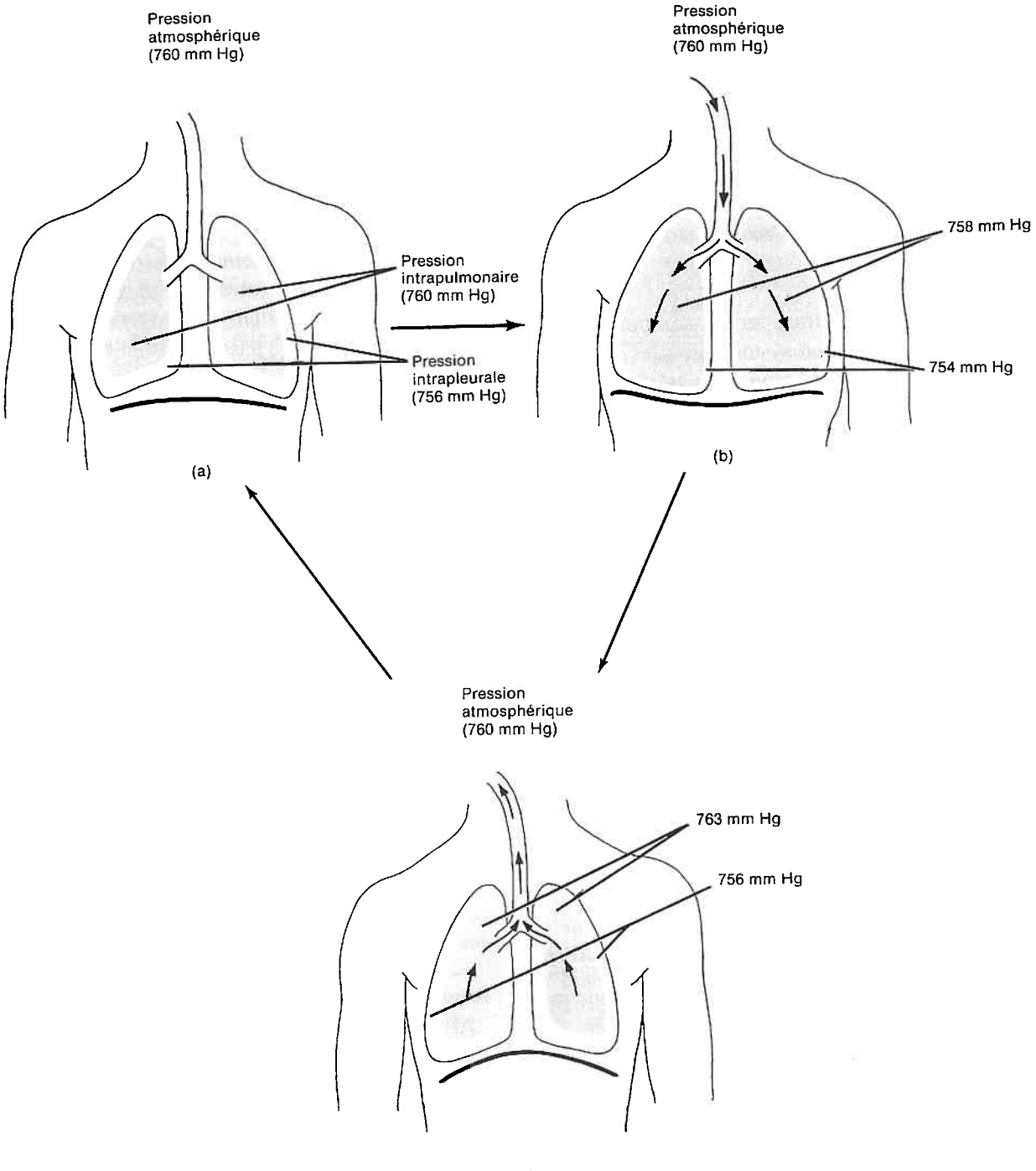


Figure 8 : Ventilation pulmonaire : changement de pression

— (a) poumons et cavité pleurale, juste avant l'inspiration
— (b) le thorax est dilaté et la pression intrapleurale est réduite ; les poumons sont tirés vers l'extérieur et la pression intrapulmonaire est réduite
— (c) le thorax se relâche, la pression intrapleurale s'élève et les poumons se rétractent
La pression intrapulmonaire est plus élevée, expulsant l'air jusqu'à ce qu'elle soit égale à la pression atmosphérique.

(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

1.2. Les facteurs physiques influant sur la ventilation

- La *résistance à l'écoulement de l'air* causée par les frottements dans les conduits aériens limite le passage de l'air. Les bronches de dimension moyenne sont les conduits qui opposent le plus de résistance à l'écoulement de l'air.

- La *compliance pulmonaire* dépend de l'élasticité du tissu pulmonaire et de la flexibilité du thorax. Lorsque l'une ou l'autre diminue, l'expiration devient un phénomène actif et nécessite une dépense d'énergie.

- La *tension superficielle du liquide alvéolaire* tend à diminuer la taille des alvéoles, ce à quoi s'oppose le surfactant qui permet ainsi de limiter l'énergie nécessaire à l'inspiration.

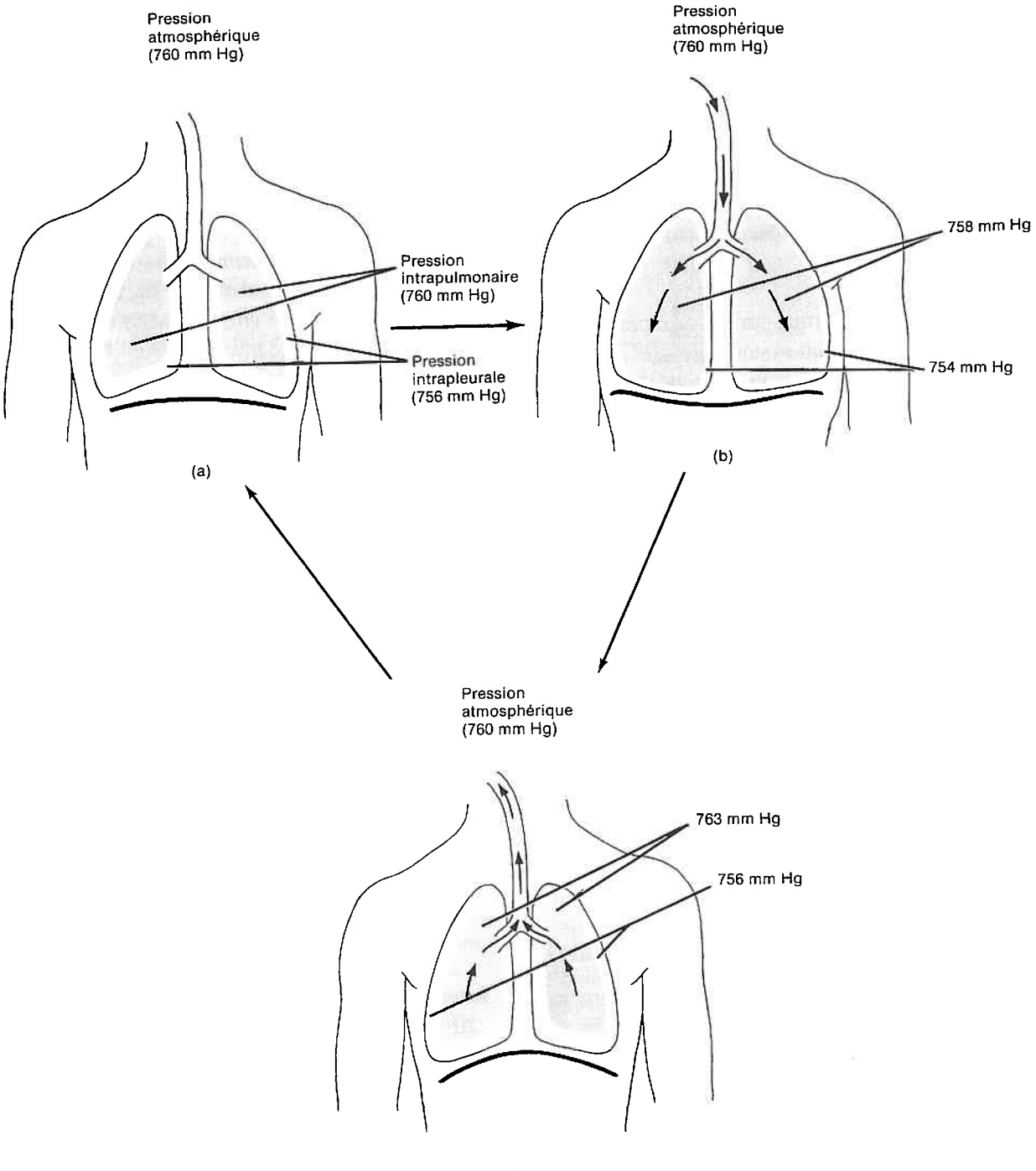


Figure 8 : Ventilation pulmonaire : changement de pression

— (a) poumons et cavité pleurale, juste avant l'inspiration
— (b) le thorax est dilaté et la pression intrapleurale est réduite ; les poumons sont tirés vers l'extérieur et la pression intrapulmonaire est réduite
— (c) le thorax se relâche, la pression intrapleurale s'élève et les poumons se rétractent
La pression intrapulmonaire est plus élevée, expulsant l'air jusqu'à ce qu'elle soit égale à la pression atmosphérique.

(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

1.2. Les facteurs physiques influant sur la ventilation

- La *résistance à l'écoulement de l'air* causée par les frottements dans les conduits aériens limite le passage de l'air. Les bronches de dimension moyenne sont les conduits qui opposent le plus de résistance à l'écoulement de l'air.

- La *compliance pulmonaire* dépend de l'élasticité du tissu pulmonaire et de la flexibilité du thorax. Lorsque l'une ou l'autre diminue, l'expiration devient un phénomène actif et nécessite une dépense d'énergie.

- La *tension superficielle du liquide alvéolaire* tend à diminuer la taille des alvéoles, ce à quoi s'oppose le surfactant qui permet ainsi de limiter l'énergie nécessaire à l'inspiration.

2. Les échanges gazeux

2.1. Propriétés fondamentales des gaz

Les échanges gazeux dans l'organisme reposent sur l'écoulement et sur la diffusion des gaz (et des solutions de gaz) à travers les tissus. Ces processus dépendent de certaines lois physiques des gaz :

- *Loi des pressions partielles de Dalton* : la pression totale exercée par un mélange de gaz est égale à la somme des pressions partielles des gaz composant le mélange ; la pression partielle d'un gaz moléculaire est directement proportionnelle au pourcentage du gaz dans le mélange.

- *Loi de Henry* : dans un mélange de gaz (phase gazeuse) en contact avec un liquide (phase liquide), chaque gaz se dissout dans le liquide en proportion de sa pression partielle.

Plus un gaz est concentré dans le mélange gazeux, plus il se dissout en grande quantité dans la phase liquide. Si la pression partielle d'un gaz est plus importante dans la phase liquide que dans le gaz, une partie du gaz dissout dans le liquide retourne dans le phase gazeuse.

La direction et le mouvement des gaz sont donc déterminés par leur pressions partielles.
Le volume de gaz qui se dissout dépend également de sa solubilité dans le liquide et de la température de ce dernier. En effet, les gaz de l'air ont différentes solubilités dans l'eau et le plasma. Le gaz carbonique est le plus soluble, l'oxygène est peu soluble (20 fois moins que le gaz carbonique) et l'azote, deux fois moins soluble que l'oxygène, est pratiquement insoluble.

2.2. Échanges gazeux entre le sang, les poumons et les tissus

Figures 9 et 10

- La *respiration externe* correspond aux échanges gazeux dans les poumons.
L'oxygène entre dans les capillaires pulmonaires ; le gaz carbonique se sépare du sang et entre dans les alvéoles.
Les gradients de pression partielle, l'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire, la surface alvéolaire disponible et la compatibilité entre la ventilation alvéolaire et la perfusion pulmonaire influent sur la respiration externe.

- La *respiration interne* correspond aux échanges gazeux entre les capillaires systémiques et les tissus.
Le gaz carbonique entre dans le sang, et l'oxygène en sort et pénètre dans les tissus.
Les échanges gazeux entre le sang et les alvéoles et entre le sang et les cellules, reposent sur la diffusion simple déterminée par les gradients de pression partielle de l'oxygène et du gaz carbonique régnant de part et d'autre des membranes.

3. Régulation de la respiration

3.1. Les centres respiratoires

Figures 11et 12

La respiration repose sur l'activité de la formation réticulée, dans le bulbe rachidien et le pont.

- Les *centres respiratoires du bulbe rachidien* sont le centre inspiratoire et le centre expiratoire. Le centre inspiratoire produit le rythme de la respiration : les neurones de ce centre ont la capacité de se dépolariser spontanément et rythmiquement, ce qui donne à la respiration sa périodicité.

- Les *centres respiratoires du pont*, le *centre pneumotaxique* et le *centre apneustique* influent sur l'activité du centre inspiratoire bulbaire. Le premier corrige le rythme respiratoire et prévient le gonflement excessif des poumons en envoyant des influx inhibiteurs ; les deux autres stimulent constamment le centre inspiratoire du bulbe, ce qui permet de prolonger l'inspiration ou de retenir la respiration.

3.2. Facteurs influençant la fréquence et l'amplitude

- La *poussière*, le *mucus*, les *vapeurs* et les *polluants* sont des agents qui déclenchent des réflexes pulmonaires.

- Le *réflexe de Hering-Breuer* est une réaction de protection déclenchée par la distension pulmonaire extrême ; il provoque l'expiration.

- Les *émotions*, la *douleur* et d'autres *facteurs de stress* peuvent influer sur la respiration par l'intermédiaire des centres hypothalamiques. La respiration peut aussi être modifiée volontairement pour de courtes périodes.

- Les *concentrations artérielles en gaz carbonique, en ions hydrogène et oxygène* sont d'importants facteurs chimiques qui influent sur la fréquence et l'amplitude respiratoires

- L'*élévation de la concentration de gaz carbonique* est le principal stimulus de la respiration. Elle excite (par l'intermédiaire de la libération d'ions hydrogènes dans le liquide céphalo-rachidien) les chimiorécepteurs centraux provoquant une augmentation réflexe de la fréquence et de l'amplitude respiratoires.
L'hypocapnie déprime la respiration et cause l'hypoventilation, voire l'apnée.
- L'*acidose* et la *diminution de la pression partielle* de l'oxygène dans le sang stimulent les chémorécepteurs périphériques et accentuent la réaction au gaz carbonique.

- L'*hypoxémie* correspond à une pression partielle d'oxygène inférieure à 60 mmHg dans le sang artériel.

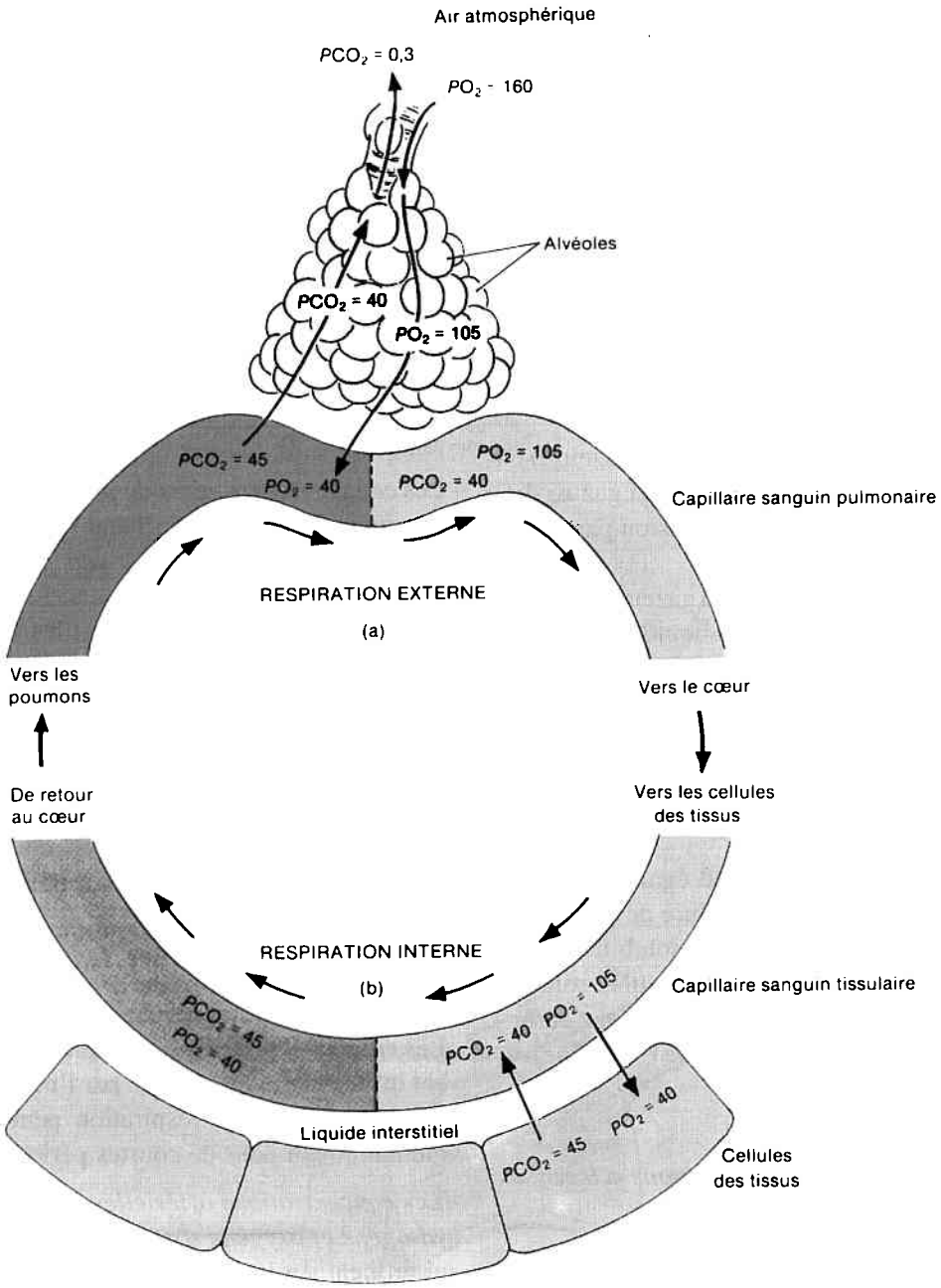


Figure 9 : Pressions partielles liéees à la respiration

— (a) respiration externe
— (b) respiration interne
Toutes les pressions sont exprimées en mmHg

(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

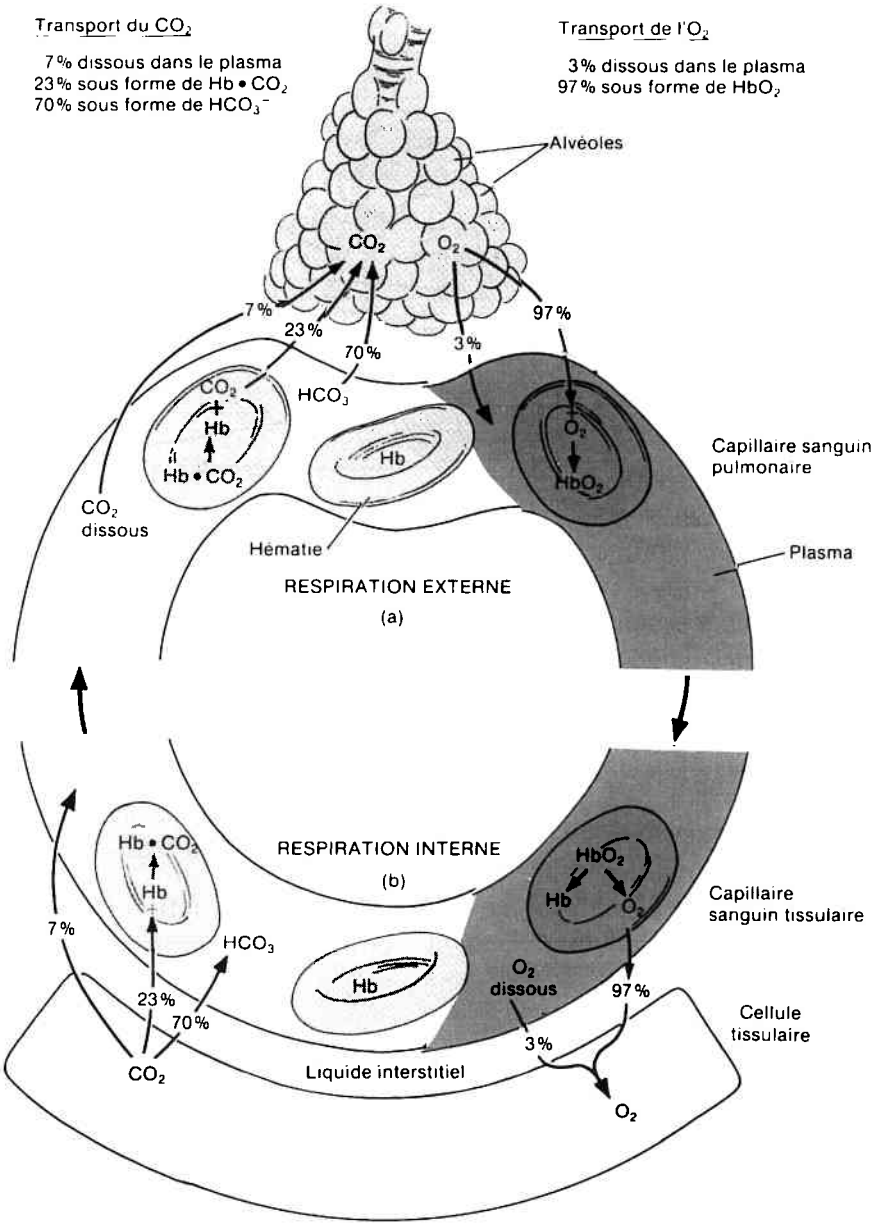


Figure 10 : Transport des gaz respiratoires dans la respiration

— (a) respiration externe
— (b) respiration interne

(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

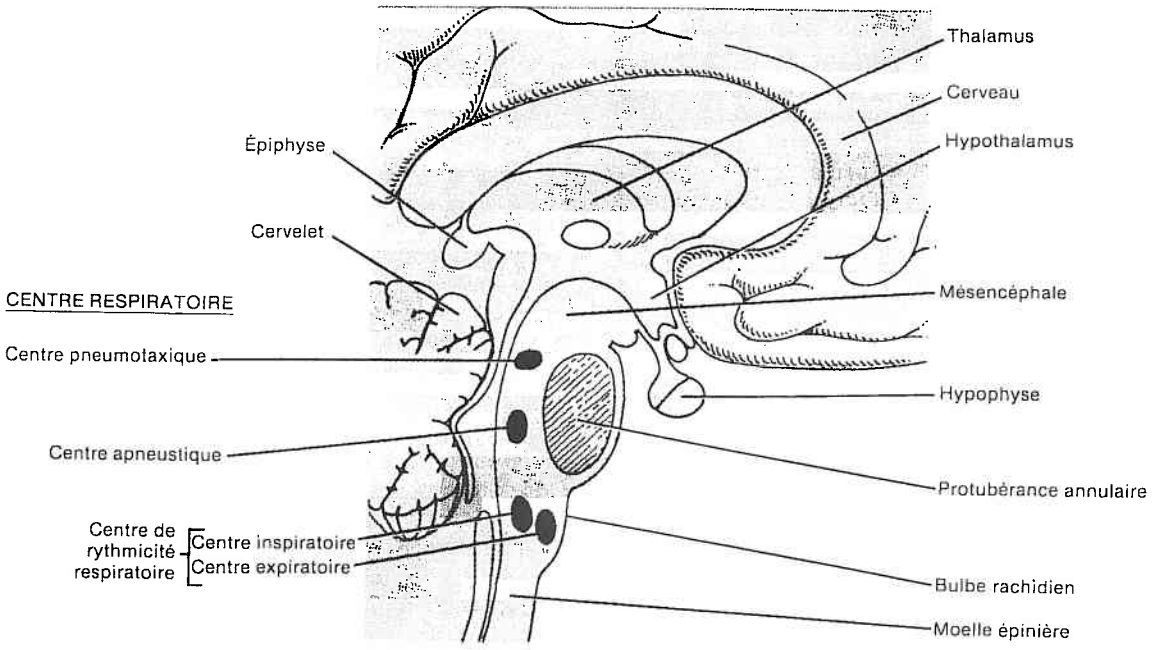


Figure 11 : Emplacement des régions du centre respiratoire

(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

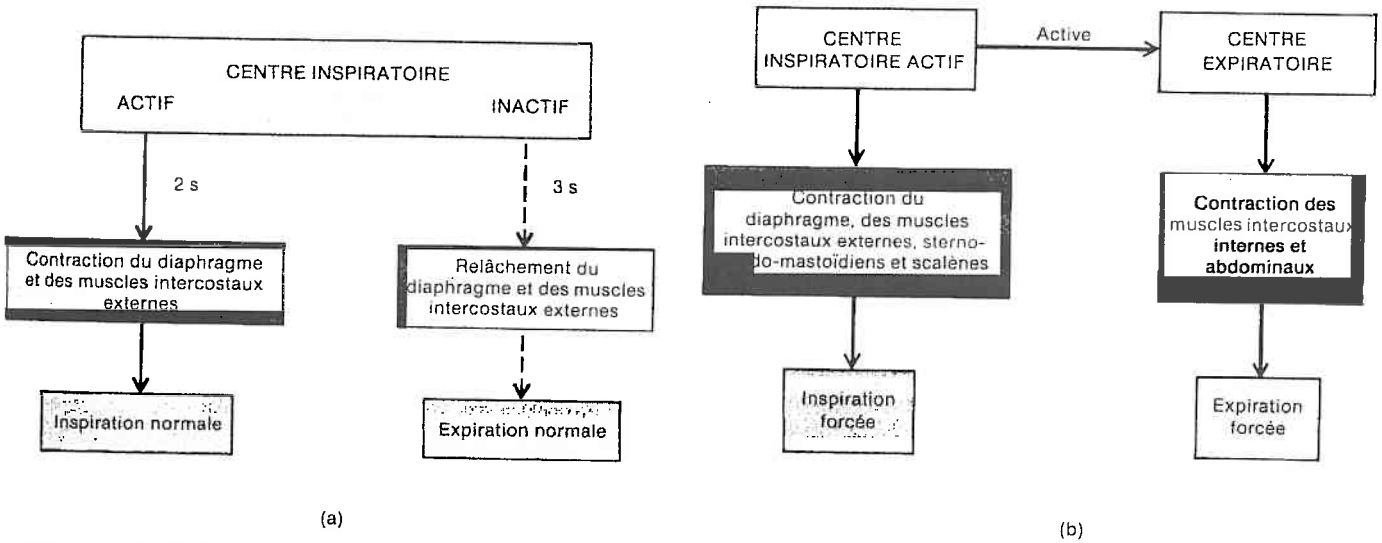


Figure 12 : Rôle du centre de rythmicité respiratoire dans la régulation du rythme de base de la respiration

— (a) durant la respiration normale au repos

— (b)durant les phases intenses de la respiration

Toutes les pressions sont exprimées en mmHg

(in «Principes d'anatomie et de physiologie, GJ Tottora, NP Anagnostakos, De Boeck- Wesmaeel, Bruxelles, 1988)

RAPPELS PHYSIOPATHOLOGIQUES DES PRINCIPALES AFFECTIONS RESPIRATOIRES NÉCESSITANT UN TRAITEMENT PAR NÉBULISATION

Explorations fonctionnelles respiratoires

Une affection respiratoire se traduisant souvent par une altération des divers volumes et capacités pulmonaires, leur évaluation fait souvent appel aux explorations fonctionnelles respiratoires.

1. Volumes et capacités respiratoires

La somme des volumes respiratoires est appelée capacité pulmonaire totale (CPT).

1.1.Définition des volumes

* **Volume courant (VT)** (ou tidal volume : TV) : volume d'air qui entre et qui sort à chaque respiration normale (≈ 500 ml, dont seulement 350 ml sont consacrés à la ventilation pulmonaire, les 150 ml restant constituant l'espace mort anatomique des conduits de la zone de conduction),

* **Volume de réserve inspiratoire (VRI)** : quantité d'air qui peut-être inspirée en plus avec un effort (≈ 2100 à 3200 ml),

* **Volume de réserve expiratoire (VRE)** : quantité d'air expirée après une expiration normale (courante) (≈ 1000 à1200 ml),

* **Volume résiduel (VR)** : volume d'air restant dans les poumons même après une expiration forcée (≈ 1200 ml) ; il contribue à maintenir l'expansion normale des alvéoles et à prévenir l'affaissement des poumons.

1.2. Concernant les capacités respiratoires

* **Capacité inspiratoire (CI)** : quantité totale d'air qui peut être inspirée après une expiration courante. Elle équivaut donc à la somme de VT et VRI (≈ 3600 ml),

* **Capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)** : correspond à la somme de VR et VRE (≈ 2400 ml),

* **Capacité vitale (CV)** : quantité d'air échangeable. C'est la somme de VC, VRI et VRE (≈ 4800 ml),

* **Capacité pulmonaire totale (CPT)** : elle représente la somme de tous les volumes pulmonaires et atteint ≈ 6000 ml (norme EPS 93 tenant compte notamment de l'âge et du sexe du sujet).

1.3. La ventilation-minute

La ventilation-minute est la quantité totale de gaz (exprimée en litres) inspirée et expirée en une minute, au cours de mouvements respiratoires d'amplitude normale.
Ce volume est obtenu en multipliant le volume courant par le nombre de respirations par minute.
L'évaluation de la vitesse des mouvements gazeux fournit plus d'informations sur la fonction respiratoire que la spirographie.
Pendant la respiration normale, la ventilation-minute est d'environ 6 litres/minute.
Pendant un exercice intense, elle peut atteindre 200 l/min (par augmentation de la fréquence et de l'amplitude).

1.4. La capacité vitale forcée

La capacité vitale forcée (CVF) mesure la quantité de gaz expulsée lors d'une inspiration forcée suivie d'une expiration forcée aussi complète que rapide ; le volume expiré correspond à la capacité vitale forcée du sujet.

1.5. Le volume expiratoire maximale seconde (VEMS)

Le volume expiratoire maximale seconde (VEMS) détermine la quantité d'air expulsée lors d'une expiration forcée en 1 seconde.
Le rapport entre le VEMS et la CV est alors établi.
Les sujets dont les poumons sont sains peuvent expirer en une seconde environ 80% de leur capacité vitale forcée.
Dans les pneumopathies restrictives, le VEMS et la CV sont faibles, tandis que le rapport VEMS/CV est normal (80 %) ou augmenté (90 %).
Dans les maladies obstructives, le VEMS est proportionnellement plus diminué que la CV, ce qui donne un abaissement du rapport VEMS/CV.

1.6. La ventilation alvéolaire (VA)

La ventilation alvéolaire (VA) représente la fraction du volume d'air inspiré qui participe aux échanges gazeux.

VA = Fréquence x (VT - Volume de l'espace mort)

VA : ml/min	Fréquence : respirations /min
VT : ml/respiration	Volume espace mort en ml/respiration

La ventilation alvéolaire est plus améliorée par l'augmentation du volume de chaque inspiration que par l'augmentation de la fréquence de la respiration, car l'espace mort anatomique est constant chez un sujet donné.
Lorsque la respiration est rapide et superficielle, la ventilation alvéolaire diminue radicalement, car la majeure partie de l'air inspiré n'atteint jamais les sites de l'échange gazeux.

1.7. Le débit expiratoire de pointe (DEP)

Le débit expiratoire de pointe (DEP) est le débit maximum généré par une expiration forcée après une inspiration forcée ; il est extrêmement dépendant de la participation du sujet, ainsi que de l'effort fourni.
Cependant, quand il est pratiqué correctement, deux fois par jour, plusieurs jours de suite, il donne des renseignements précieux sur l'instabilité de la pathologie obstructive. Il est important que le malade soit informé de la signification de telles variations et ait été bien éduqué pour adapter son traitement lorsque de telles modifications interviennent ; cette mesure est classiquement réalisée à l'aide du débit mètre de pointe (peak-flow).

2. En pratique

Certaines notions sont théoriques, sans réel intérêt en exploration fonctionnelle ou en clinique.

En pratique, il est fait appel aux paramètres suivants :

- Volume courant (VT)
- Capacité vitale forcée (CVF)
- Volume expiratoire maximal seconde (VEMS)
- Rapport VEMS/CV
- Débit expiratoire de pointe (DEP)
- Ventilation minute
- Ventilation alvéolaire (VA)

Syndromes fonctionnels ventilatoires

Le syndrome restrictif (perte de territoire pulmonaire) est représenté essentiellement par les épanchements pleuraux, l'obésité et les déformations thoraciques, ainsi que par certaines maladies neuromusculaires rares affectant les muscles respiratoires et maladies parenchymateuses appelées pneumopathies interstitielles.

cf tableau ci-dessous :

Les maladies obstructives

Les maladies obstructives sont caractérisées par une augmentation de la résistance bronchique à l'écoulement aérien.
Cette résistance peut-être due à :

- *un encombrement de la lumière bronchique* par des sécrétions abondantes et/ou épaisses (bronchite chronique, asthme),

- *un rétrécissement de la lumière bronchique* par une contraction excessive des muscles lisses bronchiques (asthme), une hypertrophie des glandes muqueuses (bronchite chronique), une inflammation ou un œdème bronchique (asthme et bronchite chronique)

- *une destruction du parenchyme pulmonaire* qui, en abolissant la traction radiaire exercée normalement par les petites bronches, provoque leur affaissement et leur rétrécissement (emphysème).

1. Asthme

1.1. Étiologie

L'asthme est un désordre inflammatoire des voies aériennes.

Cette inflammation est secondaire à un infiltrat cellulaire polymorphe, comprenant des mastocytes et des éosinophiles.

Elle entraîne des symptômes qui sont en général en rapport avec une obstruction bronchique diffuse et variable, réversible spontanément ou sous l'effet du traitement. Par ailleurs, elle est la cause d'une hyperréactivité bronchique à de nombreux stimuli.

La crise d'asthme est une crise de dyspnée expiratoire sibilante vespéro-nocturne répondant à la prise de bêta-2 mimétique.

Syndromes	CPT	VR	VR/CPT	VEMS	VEMS/CV
Syndrome restrictif	diminuée	diminué	normal	diminué	normal
Syndrome de distension	augmentée	augmenté	augmenté	diminué	diminué
Syndrome obstructif	normale	normal ou augmenté	normal	diminué	diminué
Syndrome mixte	diminuée	diminué	normal	diminué	diminué

1.2. Symptomatologie

L'asthme est caractérisé par une dyspnée expiratoire (sifflante et souvent nocturne) en rapport avec une diminution du calibre bronchique, très variable dans le temps. Cette bronchoconstriction se manifeste généralement par des crises, entre lesquelles il n'existe aucun symptôme.

Cependant cet état peut évoluer vers une bronchopneumopathie chronique obstructive, ; ces deux pathologies sont souvent difficiles à distinguer, surtout lorsque les facteurs étiologiques de la bronchopneumopathie obstructive chronique sont associés (pollution, tabac).
Néanmoins, il persiste souvent une hypersensibilité du muscle lisse bronchique ce qui justifie dans une certaine mesure, le terme d'asthme à dyspnée continue utilisé pour désigner cette forme de BPCO.

1.3. Mécanisme de la crise d'asthme

*** Bronchoconstriction**

Le mécanisme de la crise d'asthme (bronchoconstriction aiguë résolutive) est en rapport avec une contraction du muscle lisse bronchique, avec œdème de la muqueuse et apparition secondaire d'une sécrétion de mucus épais et collant.
Plusieurs facteurs à l'origine de cette contraction du muscle lisse ont été identifiés ; le mieux connu semble correspondre à la libération de médiateurs (histamine, prostaglandines, bradykinine, etc...) par les mastocytes de la sous-muqueuse bronchique.
En cas d'asthme allergique, la libération de ces médiateurs est due à la réaction antigène-anticorps qui se produit à la surface des mastocytes et entraîne leur dégranulation.

*** Rôle du système nerveux autonome**

Le système nerveux autonome joue un rôle important dans le contrôle de la bronchomotricité.
La stimulation adrénergique des récepteurs bêta 2 diminue la libération des médiateurs et donc améliore l'asthme.
À l'inverse, la stimulation cholinergique augmente la bronchoconstriction et donc aggrave l'asthme.

1.4. Épidémiologie

L'asthme débute, en général, dans l'enfance ou à un âge jeune.

*** Le contexte familial**

Il existe très souvent un contexte familial.
Des manifestations asthmatiformes, inaugurales chez l'adulte ou *a fortiori* chez le vieillard, doivent faire discuter un autre diagnostic (bronchopneumopathie chronique obstructive, " asthme cardiaque ").

L'association à des manifestations allergiques (coryza spasmodique, eczéma, urticaire) et éventuellement la découverte d'un allergène provoquant la crise authentifient l'origine allergique de l'asthme.

*** L'environnement professionnel**

L'environnement professionnel est une source de plus en plus fréquente d'asthme chez l'adulte.
Sont impliqués :

- *les allergènes classiques responsables d'hypersensibilité immédiate (type I)* comme les macromolécules organiques (provenant de farine, de poils d'animaux...),

- *des réactions plus complexes* mettant en jeu des mécanismes d'irritation directe (par trouble de la perméabilité de l'épithélium bronchique) ou des phénomènes pharmacologiques (blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, effet anticholinestérasique).

De très nombreuses molécules chimiques de synthèse sont en cause : métaux (sels de chrome, nickel, platine...) ou substances organiques (isocyanates, métacrylates...).

*** Hyperréactivité non spécifique de l'arbre bronchique**

Il existe au cours de l'asthme une hyperréactivité non spécifique de l'arbre bronchique, témoignant peut-être d'un hyperactivité permanente du système nerveux parasympathique (cholinergique) ou d'une insensibilité relative des récepteurs bronchiques bêta 2 aux stimulations adrénergiques.
Cette hyperréactivité explique le déclenchement possible des crises par des agents non spécifiques : air froid, brouillard, effort, stress psychologique.

1.5. Les degrés de sévérités de la maladie asthmatique

L'asthme est donc une maladie inflammatoire chronique entraînant une obstruction des voies aériennes ainsi qu'une hyperréactivité bronchique.

Le plan d'action qui a été généralement adopté au niveau international ces dernières années se base sur un classement selon quatre degrés de sévérité :

- asthme intermittent,
- asthme persistant léger,
- asthme persistant modéré,
- asthme persistant sévère.

Degrés de sévérité de la maladie asthmatique

PALIER 1 Asthme intermittent	**Symptômes intermittents < 2 fois/semaine** - crises brèves: quelques heures à quelques jours - symptômes nocturnes < 2 fois/mois - pas de symptômes et DEP normal entre les crises - VEMS-DEP ≥ 80 % de la valeur théorique - variabilité VEMS-DEP < 20 %
PALIER 2 Asthme léger	**Symptômes > 1 fois/ semaine et < 1 fois/jour** – activités et sommeil parfois troublés par les crises – symptômes nocturnes > 2 fois/mois – VEMS-DEP ≥ 80 % de la valeur théorique – variabilité VEMS-DEP : 20 à 30 %
PALIER 3 Asthme modéré	**Symptômes quotidiens** – crises gênant l'activité et le sommeil – symptômes nocturnes > 1 fois / semaine – usage quotidien de β2 mimétiques – VEMS-DEP : 60 à 80 % de la valeur théorique – variabilité VEMS-DEP > 30 %
PALIER 4 Asthme sévère	**Symptômes permanents** – crises fréquentes – symptômes nocturnes fréquents – activité physique limitée – VEMS-DEP ≤ 60 % de la valeur théorique – variabilité VEMS-DEP > 30 %

2. Bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO)

2.1. Généralités

Le terme de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) s'applique à un ensemble de maladies de l'appareil respiratoire, caractérisées par l'atteinte des bronches et/ou du parenchyme pulmonaire. Il en résulte un trouble ventilatoire obstructif chronique et non réversible.

La diminution des débits aériens est permanente et varie peu sur plusieurs mois d'observation.

Cette irréversibilité permet de distinguer les BPCO et l'asthme. Bien que cette distinction soit relative. Les patients atteints de bronchite chronique et d'emphysème répondent souvent aux bronchodilatateurs avec un bénéfice clinique.

Du point de vue anatomique, les lésions atteignent la muqueuse des grosses et des petites bronches avec des sténoses étagées, inflammatoires ou cicatricielles ; la muqueuse des gros troncs bronchiques est inflammatoire et épaissie. Il existe une hypersécrétion muqueuse.

À un stade évolué, il existe un collapsus à l'expiration et à la toux au niveau de la trachée, des bronches principales et des bronches segmentaires.
L'augmentation des résistances bronchiques à l'écoulement du flux aérien est due essentiellement à l'atteinte des petites bronches (moins de 2 à 3 mm de diamètre). Ceci se traduit par un syndrome obstructif expiratoire et des anomalies de la répartition de la ventilation.
L'atteinte des bronchioles distales consiste en une obstruction en rapport avec un œdème de la muqueuse, des sténoses fibreuses et des bouchons muqueux.

2.2. La bronchite chronique

La bronchite chronique est une maladie caractérisée par la production excessive de mucus bronchique à l'origine d'une expectoration chronique.
Il est convenu de parler de " bronchite chronique " pour tout sujet souffrant d'une toux productive au moins trois mois dans l'année pendant deux années consécutives. L'hypersécrétion et l'inflammation de la muqueuse sont à l'origine du syndrome obstructif. Les aérocontaminants (pollution atmosphérique, tabac,…) jouent un rôle essentiel dans la genèse de la bronchite chronique.

2.3. L'emphysème diffus

L'emphysème diffus est défini uniquement anatomiquement.
Il s'agit d'une distension des espaces aériens au delà de la bronchiole terminale avec destruction de leur paroi. Cette perte des structures de soutien, entraîne un rétrécissement des petites voies aériennes.
L'emphysème peut apparaître comme une maladie primitive autonome ou comme une complication d'autres maladies respiratoires chroniques et particulièrement de la bronchite chronique.

3. Mucoviscidose

3.1. Généralités

La mucoviscidose ou syndrome de fibrose kystique du pancréas, est une affection familiale rare (1 naissance sur 2500) à transmission autosomale récessive, caractérisée par un dysfonctionnement généralisé des glandes exocrines, responsable d'un épaississement des sécrétions muqueuses et d'une concentration élevée en chlore et en sodium dans la sueur. C'est la plus fréquente des maladies génétiques.
Des manifestations respiratoires sont retrouvées au premier plan du tableau clinique. Si les deux tiers de ces manifestations apparaissent au cours de l'enfance, certaines " mucoviscidoses " ne seront diagnostiquées qu'à l'âge adulte.

3.2. Symptomatologie

La symptomatologie n'est pas spécifique.

*** Manifestations respiratoires**

- Une toux chronique et la répétition de bronchites infectieuses et/ou asthmatiformes sont retrouvées au cours de la première enfance. La toux est productive, l'expectoration visqueuse et rapidement purulente.

- D'autres signes sont plus ou moins présents comme une dyspnée d'effort, des sibilances, des hémoptysies et de la fièvre.

*** Autres manifestations**

- Insuffisance pancréatique externe
Une insuffisance pancréatique externe est retrouvée dans 90 % des cas. Elle apparaît précocement chez le nourrisson ; elle se traduit par une diarrhée chronique avec des selles volumineuses, nauséabondes et abondantes, signant la malabsorption,

- Atteinte intestinale
Une atteinte intestinale dont la symptomatologie est directement liée aux propriétés physico-chimiques des selles est également retrouvée. L'iléus méconial, très fréquent pendant la vie fœtale vers la 18ème - 20ème semaine, révèle la mucoviscidose chez 10 à 15 % des nouveau-nés. La stase est surtout marquée à la jonction iléo-cæcale.

- Atteinte hépatique
Une atteinte hépatique pouvant aller jusque la cirrhose biliaire est observée dans 10 % à 15 % des cas.

- Stérilité masculine - Fertilité féminine
Une stérilité masculine est relevée dans 95% des cas (agénésie bilatérale des canaux déférents).
La fertilité féminine est diminuée.

- Troubles nutritionnels
La malabsorption entraîne une carence en acide gras essentiels.
Il est fréquemment observé :
. une hypolipidémie avec diminution des triglycérides et du cholestérol,
. une malabsorption des vitamines liposolubles (surtout E et A).
La dénutrition reflète l'atteinte respiratoire plus que l'insuffisance pancréatique.
Les dépenses énergétiques sont majorées du fait de l'importance de la bronchorrhée et de l'augmentation du coût ventilatoire.
La suppuration bronchique et l'hypoxie chronique contribuent à l'anorexie.
Il en résulte une diminution des apports et une augmentation des dépenses qui contribuent à déséquilibrer la balance énergétique.

3.3 Évolution.

L'évolution se fait par poussées caractérisées par une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire et par une altération de l'état général.

Le décès survient en général au cours d'une exacerbation des manifestations respiratoires d'origine infectieuse, parfois accompagnée de signes d'insuffisance cardiaque droite

4. Bronchiolite

4.1. Généralités

La bronchiolite est une inflammation des bronchioles qui peut être :

- *soit aiguë* avec hypersécrétion dela muqueuse due à une métaplasie de l'épithélium de bordure. cela peut entraîner l'obstruction des bronchioles (bronchiolite aiguë oblitérante) et/ou s'associer à une alvéolite (bronchiolo-alvéolite, bronchiolite suppurée),

- *soit chronique* avec hypersécrétion de la muqueuse associée à une oblitération bronchiolaire permanente, partielle ou totale, inflammatoire et /ou fibreuse.

4.1. Bronchiolite aiguë virale (BAV)

La bronchiolite aiguë virale (BAV) correspond à une infection virale des voies aériennes inférieures du nourrisson de moins de deux ans.
Elle débute par une rhinite suivie 2 à 3 jours plus tard par une atteinte bronchiolaire.

La symptomatologie clinique est bien connue : toux sèche et répétitive devenant volontiers grasse, avec polypnée et wheezing pathognomique de l'obstruction bronchiolaire. L'atteinte bronchiolaire est multifactorielle : débris alvéolaires et dépôts de fibrine, hypersécrétion et stase bronchique, destruction des cellules ciliées par le virus, œdème sous muqueux et infiltrat lymphocytaire péribronchovasculaire.

L'état général est souvent conservé et la fièvre est inconstante. Après un plateau de quelques jours, l'évolution se fait vers la guérison clinique et radiologique. La BAV peut récidiver, et c'est l'apparition de bronchiolites récidivantes qui fait évoquer le passage à une réelle maladie asthmatique.

Le virus le plus fréquemment en cause est le virus respiratoire syncitial (VRS) dans 70 à 80 % des cas, suivi du par le Myxovirus para-influenzae types 1 et 3, les adénovirus et les Rhinovirus.

5. Pneumocystose pulmonaire

La pneumocystose pulmonaire est une affection parasitaire à tropisme pulmonaire, d'évolution très grave.

Elle survient essentiellement chez les sujets traités par immunosuppresseurs ou présentant de graves déficits immunitaires, en particulier le SIDA. La mise en évidence repose sur la présence dans l'expectoration, le produit de la biopsie et/ou le produit du lavage alvéolaire, du protozoaire colorable entre autres par imprégnation argentique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Hubert A, Foucaud P. La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte. Revue de Pneumologie clinique- vol 51 3 - Masson 1995.

2 - Derelle J. Inflammation, hyperréactivité bronchique et mucoviscidose. Revue de Pneumologie clinique- vol 51 3 - Masson1995.

(3) Anonyme. Vaincre l'asthme.
Stratégie globale pour la guidance de l'asthme et sa prévention. Rapport du groupe de travail du NHBI/OMS. Rev Fr Allergol .

PRINCIPES PHYSIQUE ET MECANIQUE DES AÉROSOLS

La probabilité du dépôt d'un aérosol à un niveau donné de l'arbre dépend de 3 facteurs principaux :

- l'anatomie de l'arbre bronchique,
- les caractéristiques physicochimiques de l'aérosol,
- la technique d'inhalation.

Granulométrie

Les aérosols utilisés en thérapeutique sont constitués de gouttelettes de taille et de forme souvent différentes : dispersion hétérogène (figures 13 et 14).

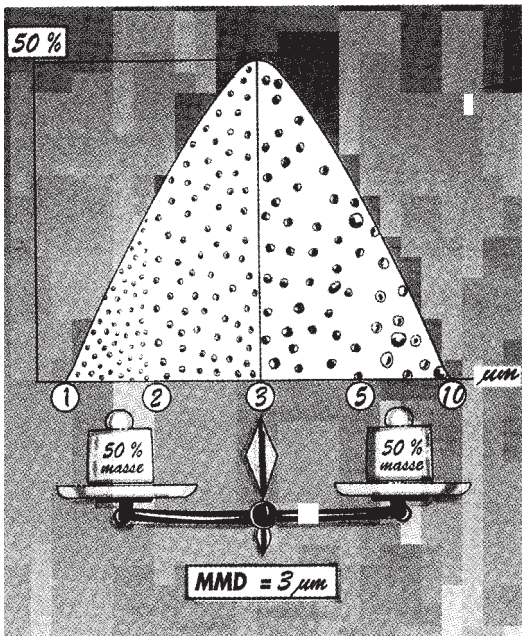


Figure 13 : Courbe de distribution d'un aérosol
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

1. MMD (Mass Median Diameter)

Le MMD (Mass Median Diameter) correspond à un diamètre de particules tel que la moitié de la masse de l'aérosol est représentée par de petites particules en grand nombre, et l'autre moitié par de plus grosses particules en moins grand nombre.

2. Pourcentage de la masse de l'aérosol formé de particules inférieures à 5 µm de diamètre

3. GSD (Geometric Standard Deviation)

Le GSD (Geometric Standard Deviation) est le rapport des diamètres correspondants à 84 % et 50 % sur la courbe de distribution cumulative de la masse.

Les aérosols hétérogènes ont par définition un GSD ≥ 1,22. Le concept de GSD suppose que les points de la courbe suivent une loi Log normale de distribution.

En pratique, la distribution de la masse d'aérosol produite par un nébuliseur est proche du type Log normal. Cependant, quelquefois, la distribution de la masse est multimodale, montrant plus d'un pic de distribution.

4. MMAD (Mass Median Aerodynamic Diameter)

Le MMAD
= Mass Median Aerodynamic Diameter
= MMD x $\sqrt{\text{densité du liquide}}$

Le AD (Aerodynamic Diameter) est le diamètre d'une sphère de densité 1 ayant la même vitesse terminale que la particule considérée de forme et de densité différentes.

Le diamètre aérodynamique prend donc en considération le diamètre géométrique, la forme et la densité des particules. Il est capital de coter les tailles des particules générées par les nébuliseurs en terme de *masse de distribution*, et non pas en nombre de particules plus petites qu'une taille donnée, ce que font généralement les fabricants.

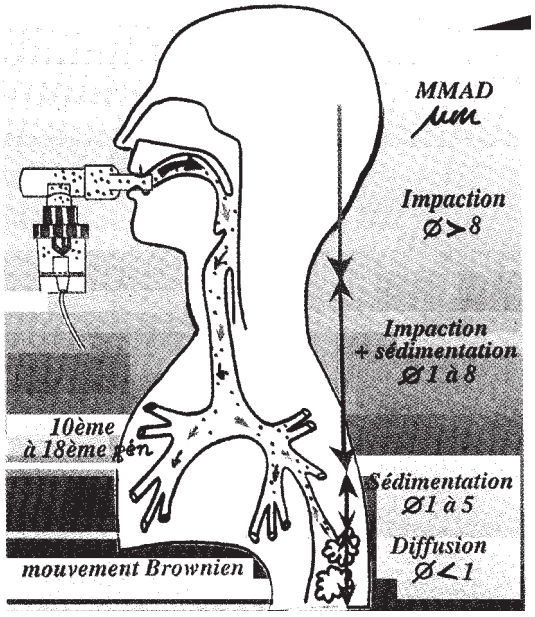


Figure 14 : Dépôt des particules dans les voies aériennes
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

En effet, la masse contenue dans chaque gouttelette est proportionnelle au *cube de son rayon*.Ainsi, une seule gouttelette de 10 µum contient la même quantité de médicament qu'un millier de gouttelettes de 1 µm.

Valeur du MMAD pour un dépôt optimal du médicament au niveau des voies aériennes ; 1µm ≤ MMAD ≤ 5 µm.

Physicochimie de l'aérosol

Le dépôt de I'aérosol est lié aux nombreuses variations de calibre des bronches et bronchioles et aux écoulements d'air turbulents lors des bifurcations, sans oublier les variations de débits aériens.
L'écoulement de l'air est laminaire dans la trachée, mais dès la présence de bifurcations, il devient turbulent pour redevenir laminaire au niveau des petites bronches.

Le site de dépôt d'une particule est essentiellement déterminé par la masse de celle-ci (cf MMD). Les gouttelettes les plus fines < 3 µm ont tendance à s'évaporer dans l'air, tandis que les gouttelettes les plus grosses ont tendance à s'agglomérer. Compte tenu du court laps de temps séparant la production de l'aérosol de son dépôt, ce phénomène est secondaire lors de l'utilisation de cette thérapeutique.

En revanche, dans la zone de l'arbre bronchique où l'air est saturé de vapeur d'eau, la particule va commencer à grossir suivant son degré hygroscopique, ce qui change son mode de dépôt.

Une solution nébulisable doit posséder plusieurs caractéristiques physicochimiques:

- pH = voisin de 7 (en cas de toux; vérifier le pH)

- Osmolarité : iso-osmolaire au plasma (risque de toux, voire de bronchospasme en cas de solutions hypertoniques ou hypotoniques).

- Viscosité : le réchauffement du nébuliseur diminue la viscosité, et de ce fait le temps de nébulisation, alors que les solutions utilisées immédiatement à la sortie du réfrigérateur auront une viscosité augmentée, et de ce fait, un temps de nébulisation plus long...
La dilution du médicament doit se faire avec du NaCl 0,9 %.

Dépôt d'un aérosol

1. Généralités

Le dépôt des particules dans un territoire donné nécessite non seulement que les particules atteignent la cible mais aussi qu'elles s'y arrêtent.

Pour qu'une particule atteigne un niveau donné de l'arbre respiratoire, il ne faut pas qu'elle se dépose en amont du site considéré et il faut que le volume courant, lors de l'inspiration de l'aérosol, soit suffisant pour atteindre le territoire.
Le site de dépôt d'une particule est essentiellement déterminé par la masse de celle-ci.

Pour qu'elle rencontre la paroi des voies respiratoires, les conditions physiques locales (taille et vitesse de la particule, diamètre et courbure des voies aériennes) doivent permettre une rencontre entre la particule et la paroi selon l'un des 3 mécanismes de dépôt suivants : l'impaction, la sédimentation et la diffusion.
Les phénomènes physiques qui gèrent le dépôt des aérosols : l'impactation, la sédimentation et la diffusion.

2. L'impaction

L'impactation se produit lorsqu'une particule ne peut suivre le courant aérien alors qu'elle rencontre une courbure ou une bifurcation.

L'impaction se réalise généralement dans le haut de l'appareil respiratoire.
Elle dépend du diamètre et de la vitesse des particules : plus la particule est grosse (MMAD > 10 µm), plus elle va vite et plus elle a de chances de percuter la paroi des voies aériennesaux bifurcations : les plus grosses particules impactent au niveau de l'oropharynx, tandis que les plus petites se faufilent plus profondément dans l'arbre bronchique.
L'énergie cinétique de la particule devient alors supérieure aux forces de cohésion avec le gaz.

L'impaction représente le principal obstacle à franchir pour atteindre les petites bronches et les territoires les plus profonds.

3. La sédimentation

La sédimentation correspond au dépôt des particules sous l'action des forces de la pesanteur qui entraînent les particules dans un mouvement de descente vers la paroi bronchique. Elle intéresse surtout les petites particules (MMAD 1 à 5 µm).
C'est le mode de dépôt majoritaire et prédominant dans les petites bronches et les bronchioles.

Elle est indépendante du mouvement des particules mais elle est favorisée par la masse de la particule ; ainsi la vitesse de chute verticale d'une particule de 5 µm est de l'ordre de 1 mm/s alors que celle d'une particule de 0,5 µm n'est que de 10 µm/s.

4. La diffusion

La diffusion est liée au mouvement brownien des particules les plus fines (MMAD ≤ 0,5 µm). Il s'agit du mouvement incessant de particules microscopiques en suspension dans un gaz ou un liquide, dû à l'agitation thermique des molécules du flux. Ce mode de dépôt ne s'observe que dans les voies aériennes de très petit calibre comme les territoires alvéolaires et bronchiolo-alvéolaires.
80 % de ces particules restent en suspension et sont éliminées lors de l'expiration. La quantité de médicament transportée par ces particules est négligeable.

5. Correspondance entre la taille des particules et la topographie de déposition

Pour des conditions ventilatoires standards et des voies aériennes normales, il peut être schématiquement établi une correspondance entre taille des particules et topographie de dépôt :

- les particules de *diamètre supérieure à 5 µm* sont presque toutes arrêtées dès l'oropharynx (dépôt extrathoracique),

- les particules d'un *diamètre de 3 à 5 µm* se déposent dans la trachée et les bronches,

- les particules de *diamètre de 1 à 3 µm* se déposent dans les territoires bronchiolo-alvéolaires.

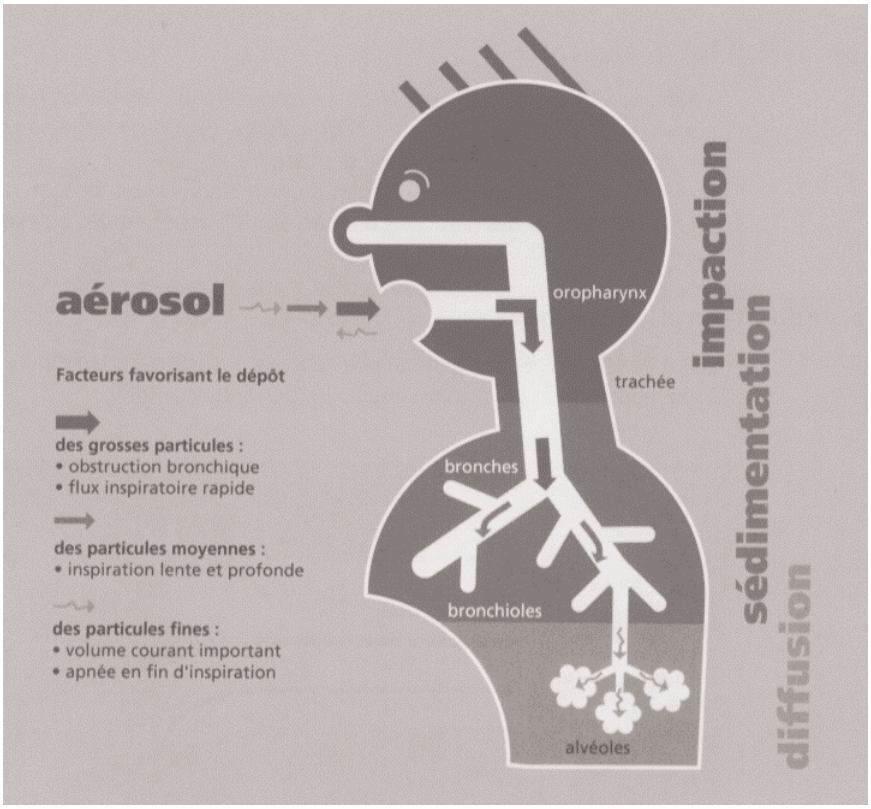
Si les très petites particules ne sont pas arrêtées dans le haut de l'appareil respiratoire, du fait du phénomène de diffusion et atteignent les territoires bronchiolo-alvéolaires, leur dépôt à ce niveau est cependant faible car la plus grande partie de ces particules est exhalée.

Facteurs favorisant le dépôt proximal ou distal

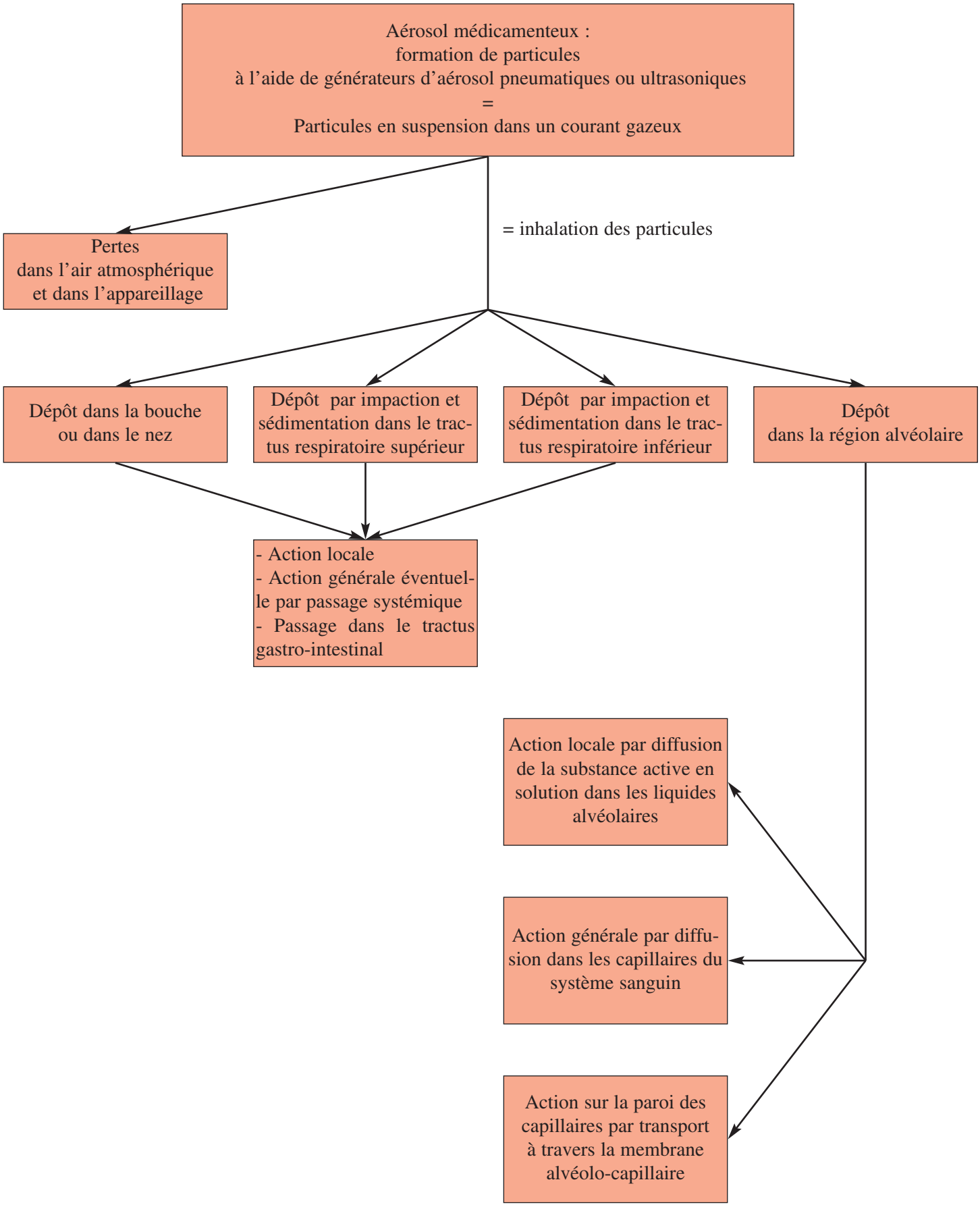
Caractéristiques nécessaires aux particules devant être nébulisées

L'utilisation de l'aérosolthérapie par nébulisation pour l'administration d'une substance active nécessite un appareillage adapté mais également une forme pharmaceutique adaptée à cette voie d'administration.
Les médicaments ayant une AMM pour l'aérosolthérapie par nébulisation dans les affections respiratoires contiennent des excipients ou des additifs adaptés à cette voie d'administration.
Pour les médicaments utilisés hors AMM, il existe des risques d'effets indésirables, en particulier de bronchospasme sévère.

Le pH pulmonaire étant de 7,4, il faut, pour ces médica-



Figures 15 : Facteurs favorisant le dépôt proximal ou distal.
«L'aérosolthérapie par nébulisation en pneumologie». Editions Margaux Orange.



Comportement des particules d'aérosol dans l'organisme. D'après le diagramme de Gormann (Galenica)

BIBLIOGRAPHIE de la partie GÉNÉRALITÉS

- Chinet T, Huchon G. La mauvaise utilisation des aérosols-doseurs pressurisés dans le traitement des maladies bronchiques : fréquence et conséquences cliniques. Ann Med Int 1994 ; **145** (2) : 119-24.

- Clauzel AM, Michel FB. Administration médicamenteuse par voie aérienne : reconsidération de la question. Méd et Hyg 1990 ; **43** : 3617-21.

- Dautzenberg B. Gros plan sur l'aérosolthérapie par nébulisation ; comprendre les médicaments, les générateurs, les règles d'hygiène. Dossier Astra France septembre 1998.

- Dautzenberg B. L'aérosolthérapie par nébulisation en pneumologie. Éditions Margaux Orange

- Dessanges JF, Faurisson F. Les appareils de nébulisation. Impact médecin 14/11/1997 ; 385 : 8-11.

- Dessange JF. Petit guide de la nébulisation. Cochin Paris; BPS - Boehringer Ingelheim.

- JDessange JF. Petit guide de la nébulisation. Cochin Paris; BPS - Boehringer Ingelheim.

- Diot P, Lemarié E, Bonfils P et al. Les indications actuelles de la nébulisation. Impact médecin 14/11/1997 ; 385 : 4-6.

- Diot P, Lemarié E. Les médicaments à nébuliser. Impact médecin 14/11/1997 ; 385 : 6-7.

- Faurisson F. Actualités sur la rationalisation de l'aérosolthérapie. Résumé des interventions des journées pharmaceutiques Astra 1998.

- Faurisson F. La physique des aérosols est un jeu d'enfant. L'aérosolthérapie par nébulisation en pneumologie, Editions Margaux Orange Décembre 1996 ; p11.

- Foret D, Casali E. Les générateurs d'aérosols et le petit matériel. Dans " l'aérosolthérapie par nébulisation en pneumologie ". Editions Margaux Orange. Edité avec le soutien des laboratoires Astra France (groupe Astra Suède) : 16-40.

- Foret D, Hourie S, Dautzenberg B et al. Mise en œuvre de la nébulisation. Impact médecin 14/11/1997 ; 385 : 11-12. Galenica. Les aérosols, technique et documentation. Biopharmacie (2ème édition) ; Lavoisier ; Paris.

- Lemarié E, Diot P. Que peut-on mettre dans les aérosols ? La revue du praticien de Médecine Générale 15 juin 1998 ;12 (426) : 21-24.

- Lenoir G. Thérapeutiques actuelles et à venir de la mucoviscidose. Le Concours Médical 25/09/1993 ; 115(30) : 2569-71.

- Mallet JP, DiotP, Lemarié E. La voie inhalée pour l'administration de médicaments à visée systémique. Rev Mal Resp 1997 ; 14 : 257-68.

- Pascal S, Diot P, Lemarié E. Antibiothérapie par aérosol. Rev Mal Resp 1992 ; 9 : 145-53.

- Pouzaud F. L'aérosolthérapie. Le moniteur des pharmacies 14/03/1998 ; 2251 : 37-43.

- Propositions de bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation. Assises nationales sur les bonnes pratiques de l'aérosolthérapie par nébulisation 4-5 avril 1997 ; Cité des sciences et de l'industrie, La Villette, Paris.

- Roche N, Chinet T, Husson G. Mise en route et surveillance d'un traitement inhalé dans les maladies bronchiques chroniques : aspect pratiques. Méd et Hyg 1996 ; 54 : 792-8.

.

DEUXIÈME PARTIE : GÉNÉRATEURS

GÉNÉRALITÉS

GÉNÉRATEURS PNEUMATIQUES

- **Composition**
- **Principe de nébulisation**
- **Caractéristiques des aérosols**
- **Différents types de nébuliseurs pneumatiques**

1. Nébuliseurs pneumatiques standards - 2. Nébuliseurs pneumatiques à double Venturi -
3. Nébuliseurs pneumatiques dosimétriques - 4. Nébuliseurs soniques

- **Circuits de nébulisation**
- **Comment choisir un couple générateur pneumatique/nébuliseur ?**

1. Les caractéristiques techniques et les performances du couple générateur pneumatique/nébuliseurs
2. Les recommandations d'utilisation du médicament

GÉNÉRATEURS ULTRASONIQUES

- **Composition**
- **Principe de nébulisation**
- **Caractéristiques des aérosols**
- **Circuit de nébulisation**

PETIT MATÉRIEL, FONCTIONS ANNEXES ET INTERFACES

- **Circuit patient**
- **Fonctions annexes**
- **Interface**

CHOIX D'UN APPAREIL EN FONCTION DE LA PATHOLOGIE

INTERACTIONS MÉDICAMENTS-GÉNÉRATEURS D'AÉROSOL

ERREURS LES PLUS FRÉQUENTES

- **Mélanger plusieurs médicaments dans la même cuve de nébulisation**
- **Choisir un appareil à destinée ORL pour un traitement à destinée bronchique**
- **Utiliser un circuit sans filtre pour la pentamidine**
- **Prescrire des corticoïdes dédiés à la voie IV en nébulisation**
- **Prescrire en nébulisation un antibiotique prévu pour l'injection et contenant des sulfites**
- **Utiliser un masque facial au lieu d'un embout buccal**
- **Traiter par nébulisation une sinusite quand le méat est totalement fermé**
- **Mettre dans une même pièce de nombreux malades sous nébulisation de médicaments**

GÉNÉRATEURS D'AÉROSOLS

GÉNÉRALITÉS

Les générateurs d'aérosols sont des dispositifs médicaux générant un aérosol à partir d'une préparation liquidienne. Ils permettent d'administrer des médicaments pour le traitement des pathologies ORL ou bronchiques.
Il existe de grandes variations qualitatives entre les différents apparaeils et peu d'études comparatives ont été réalisées. Ce sont des dispositifs médicaux qui doivent être soit homologués, soit certifiés C.E.

Les générateurs sont constitués de plusieurs parties :

- le nébuliseur qui correspond à la cuve dans laquelle est placée la préparation à nébuliser ; il existe deux types de nébuliseur : les nebuliseurs pneumatiques et les nébuliseurs ultrasoniques,

- le circuit patient qui correspond à l'ensemble des dispositifs accessoires placés entre la cuve de nébulisation et le malade c'est-à-dire la tubulure qui achemine le nébulisat vers le sujet

- le masque ou l'embout (buccal ou nasal).

Les générateurs peuvent être obtenus après entente préalable, par les officines pharmaceutiques, par le réseau associatif de l'ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires) ou par des sociétés privées. Ils sont de deux types, pneumatiques ou ultrasoniques, et se différencient par leur principe de fonctionnement plus que par leurs performances. Dans les deux cas, le principe de génération consiste à vaincre les tensions superficielles et à faire éclater la surface de la solution en fines gouttelettes.

Le choix d'un dispositif de nébulisation est conditionné par les caractéristiques techniques, les performances du matériel, la zone à traiter et le type de médicaments à nébuliser.

Un appareil d'aérosol performant doit :

- produire des particules de taille permettant d'atteindre la zone souhaitée : 7 µm pour la sphère ORL, < 5 µm pour les bronches, ≤ 2 µm pour le poumon profond,

- maintenir constante la concentration du médicament pendant la nébulisation ,

- ne pas altérer le médicament,

- être suffisamment puissant pour permettre un temps de séance court (ne devant pas dépasser 20 minutes pour les adultes et 10 minutes pour les enfants),

- posséder un volume mort faible rapport au volume total de solution placée dans la cuve.

La performance de l'appareil est définie par divers paramètres tels que la granulométrie de l'aérosol, la puissance de nébulisation, le volume mort et par des mesures obtenues avec le médicament à nébuliser telles que le rendement, la fraction inhalable et la dose efficace.

GÉNÉRATEURS PNEUMATIQUES

Généralités

Les générateurs pneumatiques sont les premiers apparus sur le marché. Ils se trouvent en location dans de nombreuses pharmacies. Il en existe de nombreux types de formes et de couleurs variés. Ils sont pratiquement tous en plastique moulé. La cuve dans laquelle se trouve la solution est transparente et graduée, ce qui permet de contrôler le niveau liquide et le fonctionnement du système.

Le médicament est mis en solution ou en suspension dans du sérum physiologique (NaCl 0,9 %).
L'énergie pour disperser les particules est fournie par l'air comprimé (compresseurs) et aussi par l'oxygène comprimé (bouteille, "mural").
Le débit gazeux est supérieur au débit ventilatoire du sujet. Pour assurer un débit suffisant, le thérapeute garde le choix du gaz vecteur.

Composition

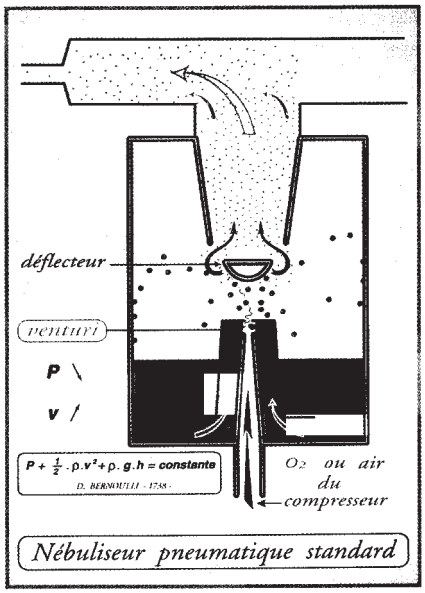
Les générateurs pneumatiques se composent de 4 parties distinctes :

- Le nébuliseur qui comprend :
. une cuve dans laquelle est versé le liquide à nébuliser.
- un gicleur muni d'un fin orifice,
- un système permettant l'aspiration du liquide au niveau du gicleur,
- un déflecteur sur lequel viennent se briser les fins filaments liquidiens émis par le gicleur,

- La source d'air comprimé, délivré :
. soit par un compresseur à membrane ou à piston bruyant mais mobile,
. soit par une bombonne d'air comprimé voire par une prise murale (hôpitaux, clinique).

- la tubulure qui apporte le gaz sous pression au nébuliseur,

- l'embout buccal ou le masque relié au nébuliseur.



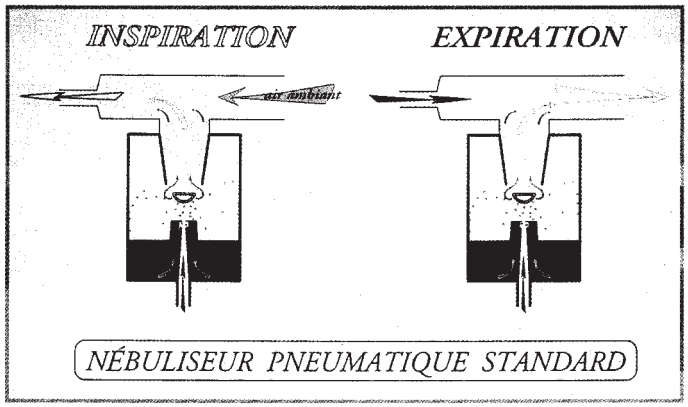


Figure 16 : Nébuliseur pneumatique standard
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

Principe de nébulisation

1. Pression de fonctionnement

La pression de fonctionnement est la pression mesurée sur le circuit d'air comprimé, le nébuliseur et la solution à nébuliser étant en place.

Selon le type de nébuliseur cette pression varie entre 0,7 et 2 bars 170 à 200 kPa). Certains préfèrent utiliser la notion de débit de fonctionnement généralement de 6 à 8 l/min.

Remarque : l'oxygène médical ne peut être utilisé que sur prescription spécifique et après avoir vérifié l'absence d'incompatibilité physicochimique avec le produit nébulisé et l'absence de contre-indication à l'oxygénothérapie à fort débit.

2. Fonctionnement

La nébulisation repose sur l'application du théorème de Bernouilli

$$P + 1/2\ p\ v^2 + \rho gh = \text{constante}$$

L'air ou l'oxygène comprimé se détend dans la cuve grâce à un gicleur. Un système capillaire plongé dans le réservoir de la solution à nébuliser présente une petite ouverture près du jet gazeux, orifice étroit du nom de Venturi. La présence de cet orifice entraîne une chute de la pression P ; de ce fait, le vitesse V du gaz augmente et projette vivement de fins filaments liquidiens sur un déflecteur créant un aérosol de fines gouttelettes. La dépression due au Venturi permet l'aspiration du produit à nébuliser et entretient la formation des filaments liquidiens.

Le liquide est aspiré dans le tube capillaire et est expulsé sous forme de fins filets liquides qui se transforment en gouttelettes sous l'influence des forces de tensions superficielles. L'aérosol produit est animé d'un mouvement lié au débit aérien le générant (de 3 à 10 l/min selon le dispositif utilisé) : plus de 99 % des gouttelettes ainsi formées s'impactent sur les parois puis retournent dans le réservoir pour y être nébulisées une nouvelle fois. Seule une proportion très faible (0,5 %) des gouttelettes peut s'échapper directement du nébuliseur.
Il se produit un refroidissement de l'aérosol par rapport à la température ambiante. Deux mécanismes expliquent ce refroidissement, l'évaporation et la décompression brutale du gaz à travers le Venturi.

Le maximum de chute de la température est de l'ordre de 10 à 15°C avec un débit d'air comprimé de 8 l/min.
Une conséquence importante de l'évaporation du diluant est *l'augmentation croissante de la concentration de la solution pendant la nébulisatio*n, surtout vers la fin de celle-ci.

Il n'est pas possible de transformer tout le liquide du réservoir en aérosol, du fait de la partie piégée en tant que volume mort sur les déflecteurs et les parois du nébuliseur.

Caractéristiques des aérosols

Plusieurs facteurs agissent sur la taille des particules :

- la vitesse du courant aérien atteignant la surface liquidienne à laquelle la taille des particules est inversement proportionnelle,
- la tension superficielle de la solution,
- la masse volumique de la solution.

Si l'un de ces paramètres est modifié, la granulométrie sera également modifiée.

Différents types de nébuliseurs pneumatiques

Il existe différents nébuliseurs pneumatiques.

1. Nébuliseurs pneumatiques standards

Les nébuliseurs pneumatiques standards ont un mode de fonctionnement simple :

- *à l'inspiration*, l'air ambiant est aspiré et balaie l'aérosol nébulisé qui se dirige vers le patient;

- *à l'expiration*, le nébuliseur fonctionnant en continu produit toujours de l'aérosol qui est alors rejeté vers l'extérieur par l'air expiré.

Il y a donc un regrettable gaspillage et un risque de mauvaise efficacité.

2. Nébuliseurs pneumatiques à double Venturi

Les nébuliseurs pneumatiques à double Venturi permettent, à l'inspiration, grâce à une ouverture supplémentaire Venturi inspiratoire, une entrée directe de l'air ambiant dans la cuve. La dépression supplémentaire ainsi créée favorise la production d'aérosol et son balayage vers les poumons.

Ce dispositif permet une nébulisation accrue pendant l'inspiration et une diminution du volume expiré de substance nébulisée,. Il y a donc moins de gaspillage, une meilleure efficacité mais le dispositif est plus cher.

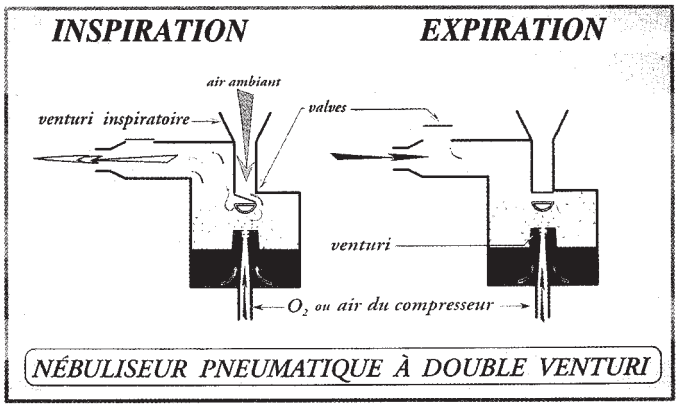


Figure 17 : Nébuliseur pneumatique à double Venturi
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

3. Nébuliseurs pneumatiques dosimétriques

Les nébuliseurs pneumatiques dosimétriques permettent de délivrer l'aérosol uniquement pendant la phase inspiratoire.

L'inspiration déclenche, grâce à une électrovanne, la libération d'un bolus d'air comprimé vers le nébuliseur.

La durée de l'ouverture de l'électrovanne peut être réglée soit pendant toute l'inspiration soit pendant une durée limitée du temps inspiratoire (généralement 0,6 sec).

Ce dispositif permet de :

- délivrer une quantité calibrée de médicament,

- minimiser le gaspillage.

Il a pour inconvénient une durée de nébulisation plus longue.

Ce type de système déjà utilisé pour les tests de provocation bronchique, commence à être utilisé en thérapeutique pour des médicaments coûteux.

3. Comparaison entre nébuliseur pneumatique standards et à double Venturi

Cf Figure 18

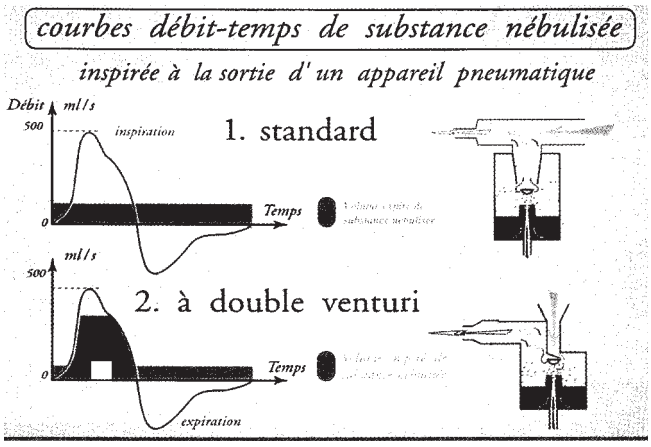


Figure 18 : Comparaison entre nébuliseur pneumatique standards et à double Venturi
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

4. Nébuliseurs soniques

Attention : ne pas confondre *nébuliseurs soniques* avec *nébuliseurs ultrasoniques*. Pour les nébuliseurs soniques, il vaudrait mieux dire nébuliseurs avec vibrations additionnelles.

Ils sont formés à partir d'un générateur pneumatique, sur le circuit expiratoire duquel est adaptée une arrivée d'ondes issues d'un vibreur (= haut parleur vibrant à 100 Hz, 15 secondes de façon discontinue). Cf figure 19.
Ainsi, le trajet des particules n'est plus rectiligne : les vibrations lui impriment un trajet turbulent et transversale.
Le dépôt ORL en est facilité.

Les vibrations ne modifient pas la granulométrie de l'aérosol. Elles sont émises par intermittence pour faciliter le

cycle pénétration - sédimentation.
L'aérosol ainsi émis dans la sphère ORL va impacter plus facilement dans cette zone ; par contre, cet aérosol ne sera pas efficace pour le traitement des bronches, car elles ne seront pas atteintes.

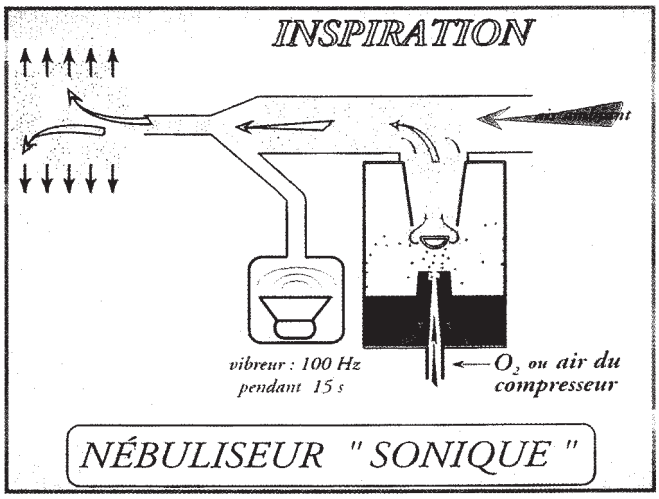


Figure 19 : Nébuliseur sonique
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

Circuits de nébulisation

Dans certains modèles, il peut exister un circuit inspiratoire et un circuit expiratoire avec ou sans filtre.
Le circuit expiratoire protège le personnel soignant ou toute personne se trouvant dans la pièce lors de la nébulisationde l'inhalation d'un produit potentiellement toxique, comme la pentamidine (PENTACARINAT®).

Comment choisir un couple générateur pneumatique/nébuliseur ?

Pour aéroliser un médicament dans de bonnes conditions, deux types d'informations sont à connaître.

1. Caractéristiques techniques et performances du couple générateur pneumatique/nébuliseur

Les caractéristiques techniques et les performances du couple générateur pneumatique/nébuliseur sont généralement communiquées par les fournisseurs de matériel et émanent de mesures effectuées en laboratoire (tests au NaCl 0,9 %). Elles peuvent varier en fonction du générateur pneumatique utilisé et du médicament à nébuliser.

2. Recommandations d'utilisation du médicament

Les recommandations d'utilisation du médicament sont à respecter impérativement car elles sont le garant d'un traitement efficace. Elles précisent pour le médicament et pour le couple générateur/nébuliseur donné :

- *le MMAD* dont l'efficacité a été prouvée lors des essais cliniques,

- *le rendement du nébuliseur* : pourcentage du produit mis dans la cuve de nébulisation qui arrive jusqu'à la bouche, fonction de la puissance de nébulisation (exprimé en ml/min),

- *la fraction trachéobronchique* c'est-à-dire le pourcentage des particules ayant une granulométrie comprise entre 1 et 5 µm,

- *la dose efficace* : dose thérapeutique réellement administrée au site désiré en tenant compte du volume mort (exprimé en ml), défini comme le volume restant dans l'appareil et les tuyaux en fin de nébulisation, et devant être inférieur au quart du volume initial mis dans la cuve.

Entretien du nébuliseur

Le nébuliseur doit être démonté après chaque usage, les différentes parties seront nettoyées à l'eau chaude (60°) avec un détergent pour laver la vaisselle, désinfectées à l'alcool à 70° ou à l'eau de javel diluée au vingtième, rincées soigneusement à l'eau chaude puis séchées en faisant fonctionner quelque temps l'appareil à vide. L'usage d'un sèche-cheveux peut compléter le séchage.

La source de pression

2 sources possibles : les compresseurs d'air et l'oxygène comprimé en bouteille ou mural (hôpitaux, cliniques).

1. Compresseurs d'air

Les compresseurs restent le moyen le plus utilisé pour délivrer de l'air comprimé :

- compresseurs à membrane : une membrane est actionnée par un système électromagnétique ; l'air est aspiré et ensuite comprimé par les mouvements d'une membrane qui se déplace à la fréquence du courant alternatif de 50 Hz soit 50 fois par seconde,

- compresseurs à piston : un piston est actionné par un moteur électrique rotatif ; l'air est aspiré et ensuite comprimé par les mouvements de piston ; plus chers, plus bruyants, ils sont plus puissants.

2. Oxygène comprimé

L'oxygène comprimé est utilisé chez les malades hospitalisés (oxygène mural), ou à domicile (bouteille d'oxygène comprimé).
La pression de l'oxygène mural est de l'ordre de 3 bars. Les fabricants de nébuliseurs préconisent généralement un débit d'oxygène de 6 à 12 l/min.
Il s'agit de système non bruyant, puissant, avec en prime l'effet bénéfique de l'oxygène. Les inconvénients sont le poids des bouteilles et l'astreinte de la prise murale.

GÉNÉRATEURS ULTRASONIQUES

D'apparition plus récente, les appareils ultrasoniques comprennent : le générateur d'ultrasons, la cuve contenant la solution à nébuliser, le tuyau annelé qui achemine l'aérosol vers le sujet, l'embout buccal ou le masque.

Composition

Plus compacts que les pneumatiques, ils se composent d':

- un cristal ou céramique piézo-électrique;

- une cuve mamelonnée ou non contenant la solution à nébuliser ; cette cuve est placée soit directement sur le quartz soit posée sur une cuve intermédiaire contenant de l'eau ; elle-ci joue le rôle de couplage liquidien;

- un ventilateur.

Principe de nébulisation

La génération de l'aérosol est obtenue grâce à l'utilisation du cristal piézoélectrique qui transforme des oscillations électriques à haute fréquence (1 à 4 MHz) en oscillations mécaniques, grâce à un champ électrique alternatif produit par un oscillateur électronique.

Le signal haute fréquence déforme le cristal et les vibrations sont transmises à la solution médicamenteuse,
. soit directement (aérosols de petite capacité),
. soit grâce à un couplage liquidien (aérosols de grande capacité) : la solution est déposée dans une cuve plastique transparente hémisphérique souvent mamelonnée (économie de produit) ; cette cuve est en partie immergée dans l'eau qui sert de liquide de transmission.

Si l'intensité des ultrasons est suffisamment élevée, une fontaine de liquide, tel un geyser, se forme dans la cuve de nébulisation.

De grosses gouttelettes sont émises au sommet de la fontaine alors que de fines particules proviennent de la partie basse.
Les trains d'ondes de pression se succèdent de façon très rapprochée (1 à 4 MHz) et provoquent dans le liquide l'implosion de bulles de gaz (phénomène de cavitation) et un bouillonnement de surface.

Certains appareils sont munis d'un ventilateur qui souffle les gouttelettes respirables hors de la cuve de nébulisation vers un masque ou un embout buccal, alors que dans d'autres appareils c'est le patient qui, en inhalant, mobilise l'aérosol. Cf figure 20.

Dans les appareils de petite contenance, où la solution à nébuliser est quasiment en contact avec le quartz, la température des aérosols a tendance à se réchauffer par rapport à la température extérieure.
La membrane qui protège celui-ci se détériore si l'on utilise des solutions visqueuses.

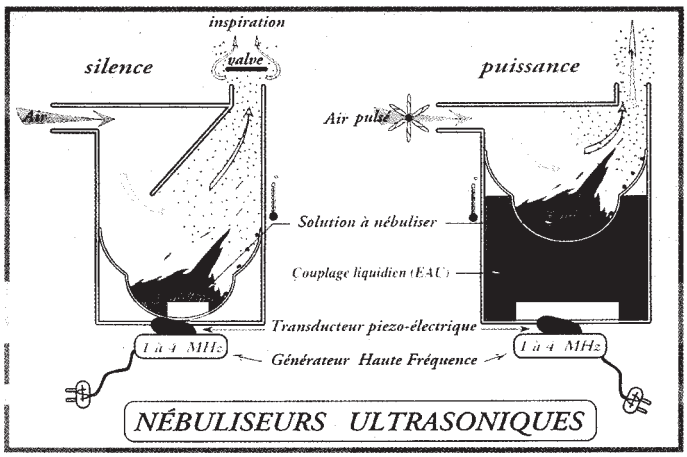


Figure 20 : Nébuliseur ultrasonique
(in «Petit guide la nébulisation», JF Dessanges, BPS)

Caractéristiques des aérosols

Les générateurs ultrasoniques produisent un aérosol initialement statique, dont le déplacement est le fait des mouvements respiratoires du patient ou d'une source mécanique externe de ventilation.

Le diamètre des gouttelettes est inversement proportionnel au 2/3 de la puissance de la fréquence acoustique.

La granulométrie, conditionnant le rendement de pénétration bronchique et pulmonaire de l'aérosol, dépend de la fréquence d'oscillation du quartz, toujours indiquée sur la notice, et de la puissance de nébulisation et de ventilation

Circuit de nébulisation

Contrairement aux nébuliseurs pneumatiques, l'aérosol ne sort pas tout seul de la cuve de nébulisation :
- soit il arrive vers les poumons lors de l'inspiration.
- soit il est propulsé à l'extérieur par la mise en marche du ventilateur. La ventilation, le débit et le temps de nébulisation sont réglables de même que la température pour les appareils munis d'un réchauffeur.

Remarque : avec ce type d'appareils, si la concentration de l'aérosol formé est excessive, il se produit une réunion des particules liquidiennes en suspension (=coalescence), augmentant ainsi le diamètre des particules et donc modifiant le niveau de pénétration de l'aérosol.

Avantages, inconvénients

1. Avantages

Les appareils ultrasoniques sont presques insonores, la concentration particulaire de l'aérosol est plus importante. En présence d'obstruction bronchique ou de polypnée sévère, l'appareil ultrasonique permet un meilleur taux de pénétration et un meilleur dépôt.
Ils sont faciles à nettoyer.

2. Inconvénients

Les petits appareils ultrasoniques sont peu chers mais fragiles. Ils chauffent la solution qui peut être ainsi modifiée. L'énergie des ultrasons peut aussi dénaturer les structures de molécules fragiles.
Les gros nébuliseurs ultrasoniques génèrent de grandes quantités d'aérosol sans échauffement excessif de la solution. Les ultrasons sont conduits à travers une cuve remplie d'eau, mais ces gros nébuliseurs sont chers.

PETIT MATÉRIEL, FONCTIONS ANNEXES ET INTERFACES

Circuit patient

- Le *générateur pneumatique* comprend une tubulure apportant le gaz sous pression au nébuliseur, le nébuliseur (réservoir, cuve, cupule ou chambre de nébulisation) et un embout buccal ou nasal.

- Le *générateur ultrasonique* comprend la coupelle avec le produit à nébuliser et un tuyau annelé terminé par un embout buccal ou nasal acheminant les particules.

- L*'adjonction d'un filtre antibactérien* protège l'utilisateur des germes et poussières de l'atmosphère.

Fonctions annexes

Des fonctions annexes peuvent être intégrées ou proposées comme accessoires :

- *contrôle du débit inspiratoire* (proposé pour limiter l'impaction dans les voies aériennes supérieures),

- *compteur de bouffées* (=contrôle de la dose inhalée),

- *réchauffeur* (préconisé pour l'humidification en pédiatrie ou den cas de trachéotomie),

- *alarme sonore et/ou lumineuse* (alarme de dysfonctionnement),

- *minuterie* avec ou sans alarme.

Interface

L'interface, partie du circuit de délivrance de l'aérosol directement en contact avec le patient, peut être de 3 types : buccale, nasale ou faciale.

Le choix entre embout buccal et masque est d'abord fonction du patient.

- ***Les masques nasaux, les embouts pour narines ou les masques bucconasaux*** sont utilisés :

. pour le traitement des affections ORL. Il est à rappeler que pour une telle cible, un nébuliseur permettant d'obtenir un aérosol MMAD ≥ µm, est de rigueur ; dans ces conditions, le masque nasal est réservé au seul traitement du nasopharynx,

. chez les nourrissons, les très jeunes enfants, et les patients en crise d'asthme sévère, le masque s'impose.

- ***L'embout buccal*** permet à l'aérosol d'éviter l'impaction sur les poils et les chicanes du nez. Pour les indications bronchiques et pulmonaires, un embout buccal doit être utilisé, sauf indication particulière ; les masques bucconasaux ne doivent être utilisés pour les affections bronchopulmonaires que si l'embout buccal ne peut l'être plus efficacement.

Dans le cas de produits potentiellement dangereux pour l'entourage telle que la pentamidine, le circuit de délivrance doit obligatoirement posséder une interface occluse et un circuit expiratoire muni d'un filtre arrêtant au moins 99% des particules d'un diamètre supérieur à 1 µm.

Remarque
En milieu hospitalier, les principaux services utilisateurs sont ceux de pneumologie et de réanimation, d'accueil des urgences, en particulier pour la prise en charge de l'asthme aigu, de médecine interne et de maladies infectieuses pour la prophylaxie de la pneumocystose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH.
Le médicament nébulisé est en règle générale administré par l'intermédiaire d'un masque facial avec comme gaz propulseur l'oxygène ou l'air comprimé disponibles au niveau des prises murales dans chaque chambre. Le débit de gaz doit être suffisant (6 à 8 litres / minute afin d'assurer une nébulisation optimale du produit).

CHOIX D'UN APPAREIL EN FONCTION DE LA PATHOLOGIE

Cf Tableau page 40
Ce type de tableau appelle une critique : plutot que de classer le matériel existant,voire à venir, en fonction de pathologies, il serait préférable de mieux définir les performances attendues et de choisir le couple nébuliseur - médicament en fonction de son adéquation technique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTS-GÉNÉRATEURS D'AÉROSOL

La concentration en médicaments dans les gouttelettes générées peut être diminuée par rapport à celle de la solution initiale par deux mécanismes :

- destruction du médicament,

- nébulisation préférentielle du solvant.

Les ultrasons ne semblent pas dénaturer directement le médicament, mais les appareils ultrasoniques de petite taille dispersent une partie de l'énergie ultrasonique, ce qui entraîne une augmentation de température préjudiciable à certaines molécules.

La nébulisation préférentielle du solvant se traduit par une augmentation progressive de la concentration médicamenteuse dans la cuve de nébulisation en cours d'utilisation. Le volume résiduel de solution en fin d'administration peut ainsi contenir une concentration de médicament bien supérieure à celle de la solution initiale.

Ce phénomène est observé de manière plus importante avec les appareils pneumatiques, le flux d'air comprimé concentrant la solution lors de son passage à sa surface.

Le principe de la nébulisation ultrasonique ne permet de nébuliser que les médicaments en solution aqueuse.
Les médicaments incompatibles avec une nébulisation ultrasonique sont :

- les médicaments huileux (exemples : huile goménolée, huiles essentielles)

- les médicaments en suspension (exemple : PULMICORT®)

- les molécules sensibles à la chaleur (exemple : PULMOZYME®)

- les médicaments en mélange car ces appareils provoquent un précipité ; ceci est souvent le cas des mélanges antibiotiques-corticoïdes

TECHNIQUE D'INHALATION

L'inhalation doit se faire par la bouche et dans certains cas à l'aide d'un masque (voir supra).

Pour un bon dépôt des aérosols, il faut respecter :

- une fréquence respiratoire normale voire basse = 10 à 15 inspirations par minute.,

- une inspiration lente et profonde,

- une pause de quelques secondes (5 à 10 secondes) en fin d'inspiration suivie d'une expiration profonde.

Ce mode d'inhalation est valable pour un nébuliseur pneumatique ou ultrasonique fonctionnant en continu.

Il existe des perfectionnements qui permettent de réduire les pertes en aérosol:

- Nébuliseurs pneumatiques avec valve d'interruption sur laquelle il faut appuyer une demi seconde avant l'inspiration.

- Systèmes nébuliseurs dosimètres qui se déclenchent uniquement à l'inspiration.

- Conseil d'un kinésithérapeute qui apprendra au patient un meilleur contrôle de la respiration, la mobilisation et l'expectoration.

ERREURS LES PLUS FREQUENTES

■ Mélanger plusieurs médicaments dans la même cuve de nébulisation

De nombreuses prescriptions de nébulisation comprennent 4 ou 5 médicaments différents, afin diminuer le temps de nébulisation et d'accroître l'observance du traitement.

Quels appareils pour quelles pathologies ? quelques exemples et caractéristiques.

Appareils	Pathologies	Exemple de nébuliseur à utiliser	Accessoire	Remarques
Générateurs pneumatiques manosoniques 101C14.11 (a)	- Affections tubo-tympaniques - Otites séreuses et séromuqueuses - Dysperméabilité de la trompe d'Eustache - Barotraumatisme des plongeurs et aviateurs - Sinusites aiguës et chroniques	MS1 Nébuliseurs spécifiques comportant un embout narinaire	Embout narinaire 101C14.12	Utilisable chez l'enfant à partir de 3 ans
Générateurs pneumatiques soniques 101C03.1 (c'est-à-dire couplés à un son audible d'une certaine fréquence) (a)	Affections ORL (sinusites, rhinopharyngites, laryngites)	- Enfants : NL11P sonique - Adultes : . NL11 (capacité maximum 12 ml), . NL7 UU sonique (capacité maximale : 20 ml)	Masque 101C03.14	NR
Générateurs pneumatiques simples 101C03.1 ou ultrasonique (a)	Pathologies bronchopulmonaires (bronchites, bronchiolites, asthme, mucoviscidose, pneumocystose...)	- Enfants : NL9P - Adultes : . NL9 (capacité maximale : 12 ml), . NL7 UU (capacité maximale : 20 ml) . NL9M (minidose) pour des volumes inférieurs à 3 ml lorsque les molécules ne doivent pas être diluées selon les protocoles mis au point par les laboratoires, . NL5F (filtre) pour les produits toxiques, . kits 2301, 2601, 2901	Masque ou embout buccal 101C03.14	NR
Générateurs pneumatiques synchrones 101C05 (a)	Mucoviscidose	NLS2	Embout buccal	Médicaments non dilués, antibiotiques
Générateurs ultrasoniques sans humidification et sans ventilation 101C03.1 (b)	Sinusites, asthmes, bronchites, pneumopathies	Kits 2301, 2301T avec filtres pour les produits toxiques, 2301RM de renouvellement pour les cas de traitements de longue durée de 4 semaines, 2301RD, 2601, 2901 101C03.13	Embout buccal 101C03.14/ 101C03.24	NR
Générateurs ultrasoniques 101C05.2 (b)	Mucoviscidose	Kits 2301, 2601, 2901	Embout buccal 101C03.24	Médicaments non dilués, antibiotiques
Générateurs ultrasoniques avec humi dification (utilisation d'un réchauffeur) 101C03.22 (b)	Pathologies bronchopulmonaires plus particulièrement dans le cas de la pédiatrie, insuffisants respiratoires, trachéotomisés	Kits 2301, 2601, 2901, 2901RM	Embout buccal 101C03.24	NR

a : réf laboratoire DTF b : réf laboratoire Syst'am NR : non renseigné

Il existe un risque d'incompatibilités, de formation de précipités, de modifications des caractéristiques de l'aérosol formé. Ceci conduit à l'inefficacité du traitement et éventuellement à une toxicité. La mise d'un seul médicament dans la cuve de nébulisation est donc la règle sauf si on utilise des mélanges qui ont fait l'objet d'études de stabilité.

Les associations possibles sont :
- Bronchodilatateurs ß2 mimétiques nébulisables +atropiniques nébulisables, + sérum physiologique (qsp)

- LCromoglycate de sodium + bronchodilatateurs (il est alors inutile de mettre du sérum physiologique)

À proscrire : les "cocktails" bons pour la sphère ORL... mais dangereux pour les bronches (exemple : corticoides injectables + antibiotiques + agents balsamiques).

Ne jamais nébuliser de corticoides autres que les spécialités inhalées car le passage systémique est immédiat.
Attention à l'usage des huiles essentielles (agents balsamiques) car ils entràînent une dégradation rapide des nébuliseurs (dégradation de la cuve des ultrasoniques de faible capacité).

■ Choisir un appareil à destinée ORL pour un traitement à destinée bronchique

Les appareils à destinée ORL forment des particules de plus de 8 µm de MMAD. Ces particules sont arrêtées par impaction en grande quantité dans les voies respiratoires hautes et la partie qui atteint les poumons peut devenir négligeable.

■ Utiliser un circuit sans filtre pour la pentamidine

Il n'est pas souhaitable de faire respirer ce médicament à son entourage. En effet, en cas de répétition des séances, cela peut devenir dangereux.
Il est alors important d'utiliser, sauf si le malade est seul lors de la prise de l'aérosol, des circuits de nébulisation munis d'un filtre expiratoire et de demander au malade de bien garder en permanence l'embout en bouche ou d'arrêter le fonctionnement du dispositif s'il veut parler, tousser…

■ Prescrire des corticoïdes dédiés à la voie IV en nébulisation

Les corticoïdes prévus pour la voie injectable ne doivent pas être utilisés en nébulisation car ils passent en partie dans le sang et produisent donc les mêmes effets systémiques qu'une injection parentérale.
Les corticoïdes adaptés à l'aérosolthérapie ont une biodisponibilité *per os* nulle grâce à un effet de premier passage hépatique pratiquement total.

■ Prescrire en nébulisation un antibiotique prévu pour l'injection et contenant des sulfites

Les antibiotiques, qui n'ont pas d'AMM par nébulisation et qui ne sont pas commercialisés en France pour cette voie d'administration, sont parfois recommandés dans certains protocoles, en particulier chez les sujets atteints de mucoviscidose.
Si un antibiotique est prescrit en nébulisation, il faut éviter ceux qui contiennent des sulfites comme excipient. Pour les aminosides par exemple, l'amikacine ne contient pas de sulfites.

■ Utiliser un masque facial au lieu d'un embout buccal

Le nez a naturellement pour rôle de filtrer l'air inspiré, de l'humidifier et de le réchauffer, sauf chez le nourrisson qui n'a pas de poils de nez, ni de cornets développés.
Un aérosol délivré à l'aide d'un masque facial est en grande partie arrêté par le nez, même si les particules ont un MMAD adapté à un dépôt bronchique.
L'embout buccal est toujours préférable quand le malade est capable de respirer par la bouche lors de la nébulisation.

■ Traiter par nébulisation une sinusite quand le méat est totalement fermé

Quand le méat est totalement obstrué, l'aérosol ne peut pénétrer dans le sinus et ce traitement ne peut être utile.

■ Mettre dans une même pièce de nombreux malades sous nébulisation de médicaments

Certaines salles, en particulier les salles de réveil à l'hôpital, sont noyées dans un véritable nuage d'aérosol fait de la somme des aérosols mis en regard des voies respiratoires de chaque patient. La quantité de médicaments (ex : antibiotiques ou corticoïdes) inhalée par le personnel qui est présent en permanence dans la salle n'est pas négligeable.

BIBLIOGRAPHIE

- JF Dessange. Petit guide de la nébulisation. Cochin Paris; BPS - Boehringer Ingelheim.

- JF Dessange. Petit guide de la nébulisation. Cochin Paris; BPS - Boehringer Ingelheim.

- B Dautzenberg. L'aérosolthérapie par nébulisation en pneumologie. Éditions Margaux Orange.

TROISIÈME PARTIE : MONOGRAPHIES MÉDICAMENTEUSES

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

- **Présentation**
- **Conservation**

PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

- **Mécanisme d'action**
- **Pharmacocinétique**

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau décrivant la méthodologie (objectif, type d'étude, schéma thérapeutique, durée de l'étude), les critères d'inclusion, d'exclusion et d'évaluation, les résultats, la tolérance et la conclusion de l'article et/ou du CNHIM).

EFFETS INDÉSIRABLES

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

- **Indications**
- **Posologie**
- **Contre-indications** :
- **Précautions d'emploi – Mises en garde**
- **Interactions médicamenteuses**
- **Surdosage**

1. MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LE CADRE DE L'AMM

- **Budésonide**
- **Cromoglycate sodique**
- **Dornase alpha**
- **Ipratropium bromure**
- **Pentamidine iséthionate**
- **Salbutamol**
- **Terbutaline**

Budésonide

DCI	Budésonide
Nom déposé	PULMICORT® suspension pour inhalation par nébuliseur
Laboratoire	Astra France
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiasthmatique glucocorticoïde
ATC :	R03BA02
EphMRA :	R03D1
Renseignements administratifs	
AMM	- suspension 0,5 mg/2 ml : 337 271.3 - suspension 1 mg/2 ml : 337 356.9
Numéro UCP-UCD	917 206.2
Remboursement Sécurité Sociale	65 %
Agrément aux collectivités	oui
Réservé hôpitaux	non
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Suspension pour inhalation buccale*** en récipient unidoses de 2 ml (boîte de 20). Présentation unitaire.

- ***Dosages*** : 0,5 mg/ml et 1 mg/ml

- ***Excipients*** (communs) : édétate de sodium (0,2 mg/2 ml), chlorure de sodium (17 mg/2 ml), polysorbate 80 (0,4 mg/2 ml), acide citrique (0,56 mg/2 ml), citrate de sodium (1 mg/2 ml), eau purifiée (qsp 2 ml).

Conservation de la spécialité

24 mois à température ambiante

Une fois le sachet protecteur ouvert, les doses doivent être maintenues dans le sachet et utilisées dans les trois mois.

Une dose entamée doit être utilisée dans les douze heures.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Le budésonide (corticoïde) en inhalation, exerce une action anti-inflammatoire marquée sur la muqueuse bronchique.

Pharmacocinétique

- Après inhalation, une partie de la dose est déglutie, l'autre partie pénètre dans les bronches où elle exerce ses effets.

- Le budésonide a un volume de distribution de 3 l/kg.

- La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 85 à 90 %.

- Le budésonide subit un important effet de premier passage hépatique (90 %) avec transformation en métabolites actifs de faible activité glucocorticoïde. Ces métabolites sont excrétés dans les urines, inchangés ou après conjugaison.

- La clairance plasmatique est élevée et la demi-vie plasmatique après administration intraveineuse est de 2 à 3 heures.

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableaux I (1, 2, 3, 4)

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets locaux

Les effets indésirables du budésonide en inhalation sont

essentiellement locaux :
- Gêne pharyngée avec dysphonie, raucité de la voix ou toux, réversible à l'arrêt du traitement, pouvant être prévenues par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation.

- Candidoses oropharyngées cédant le plus souvent spontanément, nécessitant rarement l'arrêt du traitement. Le risque d'apparition augmente avec la dose utilisée. Elles peuvent être prévenues par rinçage de la bouche à l'eau après inhalation (nécessite parfois un traitement e un arrêt transitoire).

Effets systémiques

Au dessus de 1000 µg par jour chez l'adulte et de 500 µg par jour chez l'enfant le risque de survenue d'effets systémiques liés à la corticothérapie inhalée est minime mais ne peut être exclu.

Ont été décrits avec la corticothérapie par voie inhalée des observations d'amincissement cutané, d'hématomes sous cutanés, de dépression des fonctions surrénaliennes biologiques (diminution du cortisol plasmatique et de la cortisolurie des 24 heures) et de raréfaction du tissu osseux.

Les conséquences cliniques d'une administration à long terme notamment sur le tissus osseux et la croissance ne sont pas clairement établies.

L'administration de fortes doses au long cours peut donc nécessiter une surveillance en particulier chez les enfants et les sujets âgés.

En l'état actuel des connaissances, bien que la recherche de la posologie minimale efficace soit toujours recommandée, le risque à considérer en priorité est celui d'un contrôle insuffisant de l'asthme et devra toujours être pesé face à celui du retentissement systémique.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Indications

Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant et sevrage de la corticothérapie orale chez l'enfant.

Remarques :

- L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes de l'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieure à 30 %.
La variabilité du DEP s'évalue sur la journée (DEP du soir-DEP du matin)/0,5 x (DEP du soir + DEP du matin)
- L'administration du budésonide à l'aide d'un nébuliseur doit être réservé eà l'enfant et en particulier au nourrisson en cas d'inaptitude à utiliser les autres modes d'administration tels que le Turbuhaler® ou le flacon pressurisé avec chambre d'inhalation et masque adapté.

Il s'agit d'un traitement de fond, donc qui n'apporte pas de soulagement immédiat.

Il est en particulier sans action sur la crise d'asthme ni sur l'état de mal asthmatique.
Son efficacité ne se manifeste qu'au bout de quelques jours donc le traitement doit être poursuivi régulièrement et aux doses prescrites.

En l'absence de données définitives sur les conséquences sur la croissance et le métabolisme osseux, le traitement par corticostéroïdes inhalés doit être envisagé chez l'enfant qu'en cas d'échec des anti-inflammatoires non stéroïdiens type cromones.

Il est actif en inhalation (et s'administre à l'aide d'un appareil générateur d'aérosol utilisant de l'air comprimé).

Posologie

- La dose initiale est déterminée selon la sévérité de la maladie avant traitement et est ensuite ajustée en fonction des résultats individuels. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

- A titre indicatif, chez l'enfant la posologie est en moyenne de 2 séances d'aérosolthérapie par jour avec 0,25 à 1 mg de solution de budésonide (soit 1/2 à 2 doses unitaires de budésonide 0,5 mg/2 ml ou 1/2 à 1 dose unitaire de budésonide de 1 mg/2 ml).

Mode d'administration

1. Matériel

Le PULMICORT® suspension doit être administré par voie inhalée à l'aide d'un générateur d'aérosol à air comprimé (ou pneumatique).

Les générateurs ultrasoniques ne doivent pas être utilisés car ils ne sont pas adaptés à une administration correcte de PULMICORT®, qui est composé de particules de budésonide (d'un diamètre moyen de 2 µm) en suspension dans une solution aqueuse.

La suspension doit donc être utilisée avec un compresseur pneumatique assurant un débit suffisant (6 - 8 l/min), couplé à un nébuliseur assurant une granulométrie optimale entre 2 et 5 µm.

Le couple (compresseur + nébuliseur) doit être associé à un masque facial adapté au visage du nourrisson ou à un embout buccal chez l'enfant plus grand.

Les couples suivants sont adaptés au budésonide :

Compresseur pneumatique	Nebuliseur pneumatique
Porta neb 50	Ventstream
Freeway - lite	Ventstream
Pari boy	Pari LL
Pari boy	Pari LC plus
Pari master	Pari LL
Pari master	Pari LC plus
Atomisor al	Nl 9mp
Nebair	Florapid

2. Mode d'emploi

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Après lavage des mains, verser une dose unitaire stérile de PULMICORT® suspension dans la cuve du nébuliseur. Un volume de remplissage de 2 à 4 ml convient pour la plupart des nébuliseurs.
La solution est prête à l'emploi ; si une dilution est nécessaire, il faudra utiliser du sérum physiologique stérile.
Il convient d'adapter le masque (ou l'embout buccal selon l'âge) au visage de l'enfant, et la séance devra durer 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.
Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litres/min) pendant 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.
La technique d'administration par le patient doit être vérifiée régulièrement.
Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.
Se rincer la bouche après inhalation du produit.

Ne pas injecter, ne pas avaler.

Ne mettre aucune crème protectrice sur le pourtour buccal (le budésonide est liposoluble).

3. Associations possibles

Du fait de son pH neutre, le PULMICORT® suspension peut être associé aux substances actives suivantes :

- terbutaline (BRICANYL®),
- salbutamol (VENTOLINE®),
- bromure d'ipratropium (ATROVENT®),
- cromoglycate de sodium (LOMUDAL®).

Contre-indications

Allergie au budésonide.

Mises en garde

- ***Prévenir les patients que le budésonide n'est pas un traitement de la crise d'asthme*** mais un traitement continu de fond de la maladie asthmatique et que ses effets ne se font sentir qu'au bout de quelques jours à quelques semaines ; le traitement doit être poursuivi régulièrement et aux doses prescrites.

- ***Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient***, il faut avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus.
Il convient d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

- ***Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée***, on doit craindre (surtout si les valeurs du débit-mètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).
Le médecin devra également prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate.
La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée.

- ***Le patient doit être averti que l'amélioration de son état clinique ne doit pas conduire à une modification de son traitement***, en particulier à l'arrêt de la corticothérapie par voie inhalée, sans avis médical.

- ***Dans l'asthme persistant léger de l'enfant***, en l'absence de données définitives sur les conséquences sur la croissance et le métabolisme osseux de l'administration de corticostéroïdes par voie inhalée, il est souhaitable de débuter un traitement continu de fond par une cromone avant de passer, en cas d'échec, à un traitement par corticoïdes inhalés.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Précautions d'emploi

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

En cas de déstabilisation de l'asthme, ou de contrôle insuffisant des exacerbations d'asthme malgré des doses maximales de corticoïdes par voie inhalée, un traitement par corticothérapie par voie générale en cure courte doit être envisagé. Il est alors nécessaire de maintenir la corticothérapie inhalée associée au traitement par voie générale.

L'administration conjointe de corticoïdes par voie inhalée chez les asthmatiques sous corticothérapie orale au long cours (patients corticodépendants) ne dispense pas des précautions nécessaires lors d'une réduction des doses de corticoïde par voie orale. Celles-ci seront diminuées très progressivement et le sevrage devra être effectué sous surveillance médicale attentive (à la recherche de l'apparition de signes d'insuffisance surrénale aiguë ou subaiguë) se prolongeant au-delà de l'arrêt de la corticothérapie par voie générale.

L'action locale du budésonide ne peut s'exercer pleinement que sur un appareil respiratoire désencombré ; les enfants présentant une franche hypersécrétion bronchique devront recevoir un traitement adapté, comprenant la kinésithérapie.

Grossesse et allaitement

Chez l'animal, I'expérimentation met en évidence un effet tératogène des corticoïdes variable selon les espèces.
Chez l'homme, les études épidémiologiques n'ont décelé aucun risque malformatif lié à la prise de corticoïdes lors du premier trimestre bien qu'il existe un passage transplacentaire. Lors de maladies chroniques nécessitant un traitement tout au long de la grossesse, un léger retard de croissance intra-utérin est possible.

Une insuffisance surrénale néo-natale a été exceptionnellement observée après corticothérapie à dose élevée par voie systémique.
Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique du nouveau-né.

Les corticoïdes passent dans le lait.

Surdosage

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique

Il pourrait entraîner une freination hypophysosurrénalienne et, s'il se prolongeait, des signes cliniques d'hypercorticisme. Ces symptômes disparaîtront à l'arrêt progressif du traitement.

CONCLUSION DU CNHIM

La nébulisation de corticostéroïdes n'a pas réellement de place dans le traitement de l'asthme aigu.

Par contre, elle représente un mode d'administration intéressant dans le cadre du traitement de fond de l'asthme chronique et plus particulièrement chez l'enfant en cas d'échec des autres traitements inhalés. Chez l'adulte, les autres formes de corticostéroïdes inhalés doivent être privilégiées. Cependant, la nébulisation de corticostéroïdes pourrait avoir une place chez l'adulte dans des situations particulières où il est nécessaire de majorer la dose locale de stéroïdes. En dehors de l'asthme, les corticostéroïdes en nébulisation sont utilisés parfois dans les BPCO et très souvent dans les pathologies ORL ainsi que dans la bronchiolite du nourrisson. Ces différentes indications devraient faire l'objet d'études complémentaires pour être validées.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. Resp Med 1994 ; **88** : 373-81.

2 - De Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M et al. A double blind paralel group study of nebulised budesonide in severe infantile asthma. American Thoracic Society, San Francisco. Am Rev Resp Dis 1993 ; **147** (4 p11) : A266.

3 - Ilangovan P, Pedersen S, Godefrey S et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. Arch Dis Child 1993 ; **68** : 356-9

4 - Zimmerman B, Tremblay D, Naus F. Nebulized inhaled steroides (budesonide) : prolonged high dose therapy in children less than age 5. J Allergy Clin Immunol 1990 ; **85** (n°1 part 2) : 258.

Tableau I : Budésonide nébulisée - Études cliniques dans le traitement de l'asthme

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Nebulized inhaled steroides (budesonide) : prolonged high dose therapy in children less than age 5 - 1990 (4).		
Objectif Évaluer l'efficacité du budésonide en suspension dans l'asthme sévère du nourrisson ***Méthodologie*** Étude ouverte 30 nourrissons Âge moyen : 31mois ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** 6 mois de traitement posologie : 2 mg/jour ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Nourrissons souffrant d'asthme sévère ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Nombre moyen de journées d'hospitalisation	***Résultats*** Réduction significative ($p < 0,001$) du nombre moyen de journées d'hospitalisation après traitement ***Tolérance*** NR
Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension - 1993 (2).		
Objectif Évaluer l'épargne des corticoïdes oraux permis par la nébulisation de budésonide ***Méthodologie*** Étude multicentrique groupes parallèles contre *placebo* 35 enfants de 10 mois à 5 ans dont la moitié ont moins de 2 ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 : aérosol budésonide : 1 mg/j en 2 séances de nébulisation + prednisolone *per os* - Groupe 2 : *placebo* + prednisolone *per os* ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfants souffrant d'asthme recevant une corticothérapie orale (0,75 mg/kg/j de prednisolone), depuis 4 semaines au moins ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Quantité de corticoïdes oraux administrée	***Résultats*** - Réduction de la quantité de corticoïdes oraux. administrés 80 % sous budésonide - Sevrage de la corticothérapie orale : 5 des 8 nourrissons traités par budésonide ***Tolérance*** NR

NR : non renseigné

Tableau I : Budésonide nébulisée - Études cliniques dans le traitement de l'asthme (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
A double blind paralell group study of nebulised budesonide in severe infantile asthma - 1993 (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité du budésonide en suspension dans l'asthme sévère du nourrisson ***Méthodologie*** Étude prospective, double aveugle groupes parallèles contre *placebo* en période hivernale 40 enfants de 6 mois à 30 mois ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 : budésonide : 1mg/j en 2 séances de nébulisation - Groupe 2 : *placebo* (sérum physiologique stérile) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfants souffrant d'asthme sévère : - nécessitant une corticothérapie orale (pendant les trois mois précédents l'étude) - ou présentant des toux et des sifflements (pendant les 15 jours précédents) ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Nombre des exacerbations nécessitant une corticothérapie orale	***Résultats*** - Diminution du nombre des exacerbations : . groupe 1 = 83% . Groupe 2 = 40 % ($p < 0,005$) - Après 12 semaines de traitement : 5 % des enfants du groupe budésonide n'ont pas eu de nouvelles exacerbations *versus* 8 % dans le groupe *placebo*. - 12 semaines après l'arrêt du traitement : 27,5 % des enfants du groupe 1 n'ont pas eu de nouvelles exacerbations versus 0 % dans le groupe 2 ***Tolérance*** NR
Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children - 1994 (1)		
Objectif Évaluer la tolérance systémique du budésonide en suspension dans l'asthme sévère du nourrisson ***Méthodologie*** Étude prospective sur 3 à 6 ans 216 enfants de 2 à 7 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 : budésonide 400 µg/j - Groupe contrôle : théophylline, ß2 mimétiques et cromoglycate de sodium ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfants asthmatiques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** croissance (taille, poids)	***Tolérance*** Aucune différence significative entre le groupe budésonide et le groupe contrôle au niveau de la tolérance

NR : non renseigné

Cromoglycate sodique

DCI	Cromoglycate sodique
Nom déposé	LOMUDAL®
Laboratoire	Specia (Groupe Rhone-Poulenc Rorer)
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiasthmatique inhibant la dégranulation mastocytaire
ATC :	R03BC01
EphMRA :	R03C1
Renseignements administratifs	
AMM	324 119.3
Numéro UCP-UCD	905 500.8
Remboursement Sécurité Sociale	65 %
Agrément aux collectivités	oui
Réservé hôpitaux	non
Liste	II

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Ampoules de 2 ml*** de cromoglycate sodique (solution pour inhalation par nébuliseur).
Boîte de 48 ampoules (verre) de 2 ml.
Présentation unitaire.

- ***Dosages*** : 20 mg/2 ml.

- ***Excipients*** : eau pour préparations injectables

Conservation de la spécialité

36 mois à l'abri de la lumière et à température ambiante inférieure à 30°C.
Une dose unitaire entamée doit être utilisée dans les 12 heures.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Le cromoglycate de sodium par voie inhalée exerce une action locale au niveau de la muqueuse bronchique.
Son mécanisme d'action reste mal connu.

Il est classiquement décrit comme un inhibiteur de la dégranulation du mastocyte, prévenant la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie.
Il n'a pas d'effet direct vis-à-vis de ces médiateurs au niveau de leurs récepteurs, ce qui explique qu'il soit utilisé uniquement à titre préventif et est pratiquement dénué d'action curative sur la crise d'asthme.

Pharmacocinétique

- Après inhalation, le médicament n'est pratiquement pas résorbé.

- Il est principalement éliminé par l'appareil mucocilliaire puis dégluti. Une faible partie de la dose initiale est retrouvée dans les urines, la majeure partie étant éliminée par les fèces (dont la moitié dans les 5 premières heures). Cette fraction provient non seulement de la déglutition mais aussi de l'élimination biliaire.

- Par voie orale, l'absorption est lente et très limitée (0,5 %).

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau II (1, 2, 3, 4, 5)

EFFETS INDÉSIRABLES

- Possibilité de survenue de réactions allergiques à type d'éruption cutanée ou de prurit.

- Rarement ont été rapportés des cas de dysurie isolée.

- A long terme ont été signalés des cas d'infiltrats pulmonaires associés à une hyperéosinophilie pouvant être également attribués à la maladie asthmatique elle-même.

- Goût métalique.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Indications

- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant sévère de l'enfant.
- Prévention de l'asthme d'effort.

En cas de déstabilisation de l'asthme ou de contrôle insuffisant des symptômes, un traitement par corticoïdes inhalés doit être rapidement envisagé

Remarque : L'asthme persistant sévère se définit par l'existence de symptômes permanents, de crises fréquentes, de symptômes d'asthme nocturne fréquents, une activité physique limitée par les symptômes de l'asthme, un DEP ou un VEMS inférieur à 60 % des valeurs prédites, une variabilité du DEP supérieure à 30 %.
La variabilité du DEP s'évalue sur la journée (DEP du soir-DEP du matin)/0,5 x (DEP du soir + DEP du matin)

Posologie

2.1. Asthme persistant léger

La posologie, tant chez l'adulte que chez l'enfant, est en moyenne :

- en début de traitement : 4 ampoules par jour réparties en 4 séances d'aérosolthérapie, dont 1 au coucher ;

- après quelques mois : la posologie peut être adaptée en fonction de l'état clinique du patient :
. la baisse de l'hyperréactivité bronchique permet en général de réduire les doses,
. la recrudescence allergénique (saison pollinique, poussière de maison, etc..) nécessite une augmentation de posologie.

2.2. Asthme d'exercice

1 ou 2 ampoules un quart d'heure avant l'effort.

Mode d'administration

Le contenu des ampoules de LOMUDAL® solution pour inhalation doit être administré par voie inhalée à l'aide d'un appareil pour nébulisation.

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Un volume de remplissage de 2 à 4 ml convient pour la plupart des nébuliseurs.
La solution est prête à l'emploi ; si une dilution est nécessaire, il faudra utiliser le sérum physiologique stérile.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8l/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'utilisation par le patient doit être vérifiée régulièrement.
Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Ne pas avaler. Ne pas injecter.

Contre-indications

Allergie à l'un des constituants.

Mises en garde

- Prévenir le patient que ce médicament n'est pas destiné à juguler une crise d'asthme déclarée, mais est un traitement continu de fond de la maladie asthmatique devant être poursuivi régulièrement, quotidiennement et aux doses prescrites, et dont les effets sur les symptômes de l'asthme ne se font sentir qu'au bout de plusieurs jours.

- Si, en dépit d'un traitement bien conduit, une dyspnée paroxystique survient, on doit avoir recours à un bronchodilatateur bêta-2 mimétique par voie inhalée d'action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus.

- Il convient d'en informer le patient et de lui préciser qu'une consultation médicale immédiate est nécessaire si, dans ce cas, le soulagement habituellement obtenu n'est pas rapidement observé après inhalation du bronchodilatateur bêta-2 mimétique.

- Si un patient développe en quelques jours une augmentation rapide de sa consommation en bronchodilatateurs bêta-2 mimétiques d'action rapide et de courte durée par voie inhalée, il faut craindre (surtout si les valeurs du débitmètre de pointe s'abaissent et/ou deviennent irrégulières) une décompensation de sa maladie et la possibilité d'une évolution vers un asthme aigu grave (état de mal asthmatique).

- Le médecin devra prévenir le patient de la nécessité, dans ce cas, d'une consultation immédiate. La conduite thérapeutique devra alors être réévaluée; un traitement par corticoïde inhalé devra être rapidement envisagé.

Précautions d'emploi

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit du produit dans les voies respiratoires.

La solution doit être utilisée seule.

Grossesse et allaitement

- Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effets tératogènes chez l'animal, un effet malformatif chez l'homme n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur 2 espèces.

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au cromoglicate est insuffisant pour exclure tout risque. L'utilisation du cromoglycate ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

- Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur le passage du cromoglycate dans le lait maternel. En raison d'une résorption très partielle au niveau de la muqueuse respiratoire, d'une part, et d'une absorption digestive négligeable, d'autre part et compte tenu de l'absence de toxicité, l'allaitement est possible en cas de traitement par ce médicament.

Surdosage

L'emploi de ce médicament à des doses très supérieures aux doses recommandées est le reflet d'une aggravation de l'affection respiratoire nécessitant une consultation rapide pour réévaluation thérapeutique.

CONCLUSION DU CNHIM

Le cromoglycate est une thérapeutique anti-inflammatoire de l'asthme de l'enfant avant le recours à la corticothérapie.

L'ensemble des études présentées montrent que le cromoglycate a un effet modeste.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Crimi N, Palermo F, Oliveri R et al. Comparative study of the effects of necrodomil sodium (4 mg) and sodium cromoglycate (10 mg) on adenosine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Clin Allergy 1988 ; **18** (4) : 367-74.

2 - Del Bufalo C, Fasano L, Patalano F et al. Inhibition of fog-induced bronchoconstriction by necrodomil sodium and sodium cromoglycate in intrinsic asthma : a double-blind, placebo-controlled study. Respiration 1989 ; **55** (3) : 181-

3 - Quieffin J, Hunter J, Schechter MT et al. Aerosol pentamidine-induced bronchoconstriction. Predictive factors and preventive therapy. Chest 1991 ; **100** (3) : 624-7.

4 - Robuschi M, Riva E, Fucella LM et al. Prevention of exercice-induced bronchoconstriction by a new leukotriene antagoniste (SK and F). A double-blind study versus disodium cromoglycate and placebo. Am Rev Resp Dis 1992 ; **145** (6) : 1285-8.

5 - Tranfa CM, Vatrella A, Parella R et al. Effect of ipratropium bromide and/or sodium cromoglycate pretreatment on water-induced bronchoconstriction in asthma. Eur Resp J1995 ; **8** (4) : 600-4.

Tableau II : Cromoglycate nébulisé - Études cliniques dans le traitement de l'asthme

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Comparative study of the effects of necrodomil sodium (4 mg) and sodium cromoglycate (10 mg) on adenosine-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects - 1988 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité du nédocromil et du cromoglycate dans la prévention de bronchospasmes induits par l'adénosine ***Méthodologie*** Étude randomisée, double-aveugle contre *placebo* 11 patients âge : 26.2 ± 12 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 : *placebo* - Groupe 2 : nécrodomil = 2 x 2 mg - Groupe3 : cromoglycate = 2 x 5 mg ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Asthmatiques allergiques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS	***Résultats*** - Bronchodilatation : ni le nécrodomil, ni le cromoglycate ne possèdent un effet important - Prévention de bronchospasme induit par l'adénosine : le nécrodomil est statistiquement plus actif qu'une forte dose (2 x 5 mg) de cromoglycate ($p < 0,05$) ***Tolérance*** NR
Inhibition of fog-induced bronchoconstriction by necrodomil sodium and sodium cromoglycate in intrinsic asthma : a double-blind, placebo-controlled study - 1989 (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité du nédocromil et du cromoglycate dans la prévention de bronchospasmes induits par de l'eau distillée ***Méthodologie*** Étude double-aveugle contre *placebo* 10 patients ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - groupe1 : *placebo* - groupe2 : nécrodomil = 4 mg - groupe3 : nécrodomil = 8 mg - groupe4 : cromoglycate = 12 mg 3 inhalations de 30, 60 et 120 secondes à 4 minutes d'intervalle ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** Asthmatiques légers ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS	***Résultats*** - Prévention de la bronchoconstriction : groupes 2, 3 et 4 significativement plus actifs par rapport au groupe 1 ($p < 0,05$) - Le nécrodomil 4 mg est significativement plus efficace que le cromoglycate dans la prévention du bronchospasme ($p < 0,05$) ***Tolérance*** NR

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau II : Cromoglycate nébulisé - Études cliniques dans le traitement de l'asthme (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Aerosol pentamidine-induced bronchoconstriction. Predictive factors and preventive therapy - 1991 (3).		
Objectif Évaluer l'efficacité préventive du salbutamol, de l'ipratropium et du cromoglycate chez des patients recevant un deuxième aérosol de pentamidine ***Méthodologie*** Étude randomisée 53 patients ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - groupe1 : salbutamol 200 µg - groupe2 : ipratropium 40 µg - groupe3 : cromoglycate 2 mg ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** Patients VIH+ asthmatiques dont 18 ont présenté une bronchoconstriction suite à un aérosol de pentamidine ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS	***Résultats*** Prévention de la bronchoconstriction : - groupe 1 et 2 : correcte après le 2ème aérosol de pentamidine - groupe 3 : réponse partielle ***Tolérance*** NR
Prevention of exercice-induced bronchoconstriction by a new leukotriene antagoniste (SK and F). A double-blind study versus disodium cromoglycate and placebo - 1992 (4).		
Objectif Évaluer l'efficacité du cromoglycate sodique et d'un antagoniste des leucotriènes dans la prévention de bronchospasmes induit par un exercice ***Méthodologie*** Étude randomisée, crisée, double-aveugle contre *placebo* 18 patients (âge : NR) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - groupe 1 : *placebo* - groupe 2 : antagoniste leucotriène inhalé = 800µg - groupe 3 : cromoglycate sodique = 20 mg ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Asthmatiques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS à 1, 5, 10, 15 et 20 minutes après l'exercice	***Résultats*** - Bronchoconstriction atténuation dans les groupe 2 et 3 par rapport au groupe 1. - Efficacité : pas de différence significative entre les 2 traitements sauf à T+20 minutes où les anti-leucotriènes sont plus actifs ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** Les anti-leucotriènes ont une action bénéfique dans la prévention de bronchospasmes induits par l'effort.

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau II : Cromoglycate nébulisé - Études cliniques dans le traitement de l'asthme (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of ipratropium bromide and/or sodium cromoglycate pretreatment on water-induced bronchoconstriction in asthma - 1995 (5).		
Objectif Évaluer l'efficacité du bromure d'ipratropium et /ou du cromoglycate dans la prévention d'une bronchoconstriction induite par de l'eau purifiée (2, 4, 8, et 16 ml) ***Méthodologie*** Étude randomisée, double-aveugle contre *placebo* 15 patients (âge : NR) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 : *placebo* - Groupe 2 : bromure d'ipratropium = 80 µg - Groupe 3 : cromoglycate sodique = 20 mg - Groupe 4 : ipratropium et cromoglycate (mêmes doses que précédemment) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Asthmatiques sensibles à la bronchoconstriction induite par de l'eau purifiée ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Conductance spécifique - Diamètre des bronches à 30, 60, 90 minutes après traitement	***Résultats*** - Dilatation bronchique : groupe 1 : NR groupe 3 : aucune groupe 2 et 4 : dilatation - Conductance spécifique après 90 minutes : groupes 2 et 4 : augmentation groupe 1 : diminution groupe 3: NR ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** Un prétraitement avec le cromoglycate abolit une bronchoconstriction avec 2 ml d'eau, et la diminue avec 4, 8 et 16 ml.

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Dornase alfa

DCI	Dornase alfa
Nom déposé	PULMOZYME® pour inhalation par nébuliseur
Laboratoire	Roche
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Fluidifiant des sécrétions bronchiques - Enzyme anti-ADN
ATC :	R05CB13
EphMRA :	R05C
Renseignements administratifs	
AMM	558 302.9
	prescription restreinte/CSP Art. R5143-5-1 à - 5
Numéro UCP-UCD	916 483.2
Remboursement Sécurité Sociale	65 %
Agrément aux collectivités	oui /CSP Art. R5143-5-2
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Ampoule de solution pour inhalation par nébulisation***
Boîte (polyéthylène) de 6

- ***Dosages*** : 2,5 mg/2,5 ml (ou 2500 U)/2,5 ml (ou 2500 U) de dornase alfa ou désoxyribonucléase recombinante humaine (rhDNase) glycosylée, phosphorylée obtenue par recombinaison génétique sur cellule d'ovairede hamster chinois.

1 mg de rhDNNase = 1000 unités selon les normes définies par Genetech/Roche

- ***Excipients*** : chlorure de sodium (21,9 mg/2,5 ml), chlorure de calcium (0,38 mg/2,5 ml), eau pour préparations injectables (qsp 2,5 ml). pH = 6,3.

Conservation de la spécialité

18 mois au réfrigérateur, à une température comprise entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.
Une exposition entre 30 et 37°C pendant 24 heures ne dénature pas la molécule de même qu'une exposition de 7 jours entre 2°C et 20°C.
Ne pas congeler

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

La désoxyribonucléase recombinante humaine (dornase alfa) est une enzyme obtenue par génie génétique similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire.

La rétention de sécrétions purulentes et visqueuses dans les voies respiratoires est responsable de l'exacerbation des infections et de.la dégradation des fonctions pulmonaires.

Chez les sujets atteints de mucoviscidose, la teneur en ADN extracellulaire des sécrétions bronchiques provenant de la dégradation des polynucléaires neutrophiles est élevée et contribue à l'augmentation de la viscosité des expectorations.

Les études menées *in vitro* ont mis en évidence une nette activité de la dornase alfa sur la normalisation de la visco-élasticité du mucus de patients mucoviscidosiques par hydrolyse de l'ADN extracellulaire.

Pharmacocinétique

La dornase alfa est normalement présente dans le sérum humain.

Les concentrations sanguines de dornase alfa n'ont pas dépassé 10 ng/ml après inhalation quotidienne de 40 mg de PULMOZYME® pendant six jours.
Après administration de 2,5 mg de PULMOZYME® deux fois par jour pendant 24 semaines, les concentrations sériques de dornase alfa ne différaient pas de celles mesurées avant traitement, soit 3,5 ± 0,1 ng/ml.

Le passage systémique est faible et il n'y a pas d'accumulation.

La concentration en dornase alfa dans le mucus bronchique des patients atteints de mucoviscidose est d'environ 3 µg/ml 15 minutes après inhalation de 2,5 mg de PULMOZYME®. Cette concentration diminue rapidement par la suite.

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableaux III (1, 2, 3, 4)

EFFETS INDÉSIRABLES

- Lors des essais cliniques, des douleurs thoraciques, des modifications de la voix à type d'enrouements et des inflammations de la gorge (laryngite, pharyngite) spontanément résolutives ont été rapportées assez fréquemment.

- Plus rarement ont été observés des éruptions cutanées avec ou sans démangeaisons, des laryngites et des conjonctivites.

- En début de traitement, ont été observées, une diminution de la fonction respiratoire et une augmentation de la sécrétion de mucus bronchique.

Lors d'essais menés sur 24 semaines, il est apparu chez moins de 5 % des patients traités avec la dornase alfa des anticorps (Ig M et Ig G) antidornase alfa sans augmentation des IgE spécifiques, ni signe clinique de type anaphylactique allergique. L'efficacité du traitement sur la fonction respiratoire (capacité vitale et volume expiratoire maximal par seconde) n'a pas semblé diminuer chez ces patients.
Enfin des hémoptysies ont été observées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Indications

Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 5 ans et dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

Posologie

Adulte et enfants de plus de 5 ans : la dose recommandée est de une nébulisation une fois par jour avec 2,5 mg de dornase alfa, soit une ampoule de 2,5 ml de PULMOZYME® non diluée dans la cuve du nébuliseur.

Chez les sujets de plus de 21 ans, les nébulisations peuvent être répétées 2 fois par jour si nécessaire.

Mode d'administration

PULMOZYME® doit être administré avec un nébuliseur pneumatique.

Les nébuliseurs ultrasoniques ne sont *a priori* pas utilisables en raison du risque de dégradation du produit et des caractéristiques de l'aérosol obtenu qui ne sont pas compatibles avec l'administration correcte du médicament.
Les systèmes nébuliseurs / compresseurs pneumatiques utilisables sont les suivants :

Nébuliseur pneumatique	Compresseur pneumatique
Hudson T up-draft II	Pulmo-aide
Respirgard	Pulmo-aide
Airlife Misty	Pulmo-aide
Acorn II	Pulmo-aide
Pari LL	Pari boy
Pari LC	Pari boy
Pari LC	Pari master
Aiolos	Aiolos

Concernant les modalités pratiques (référence : laboratoire fabricant) :

- L'aérosol est à faire de préférence le matin mais jamais avant de se coucher.

- La solution est prête à l'emploi et doit être utilisée pure. Elle ne doit pas être diluée, ni mélangée avec d'autres médicaments dans le nébuliseur.

- Un auto-drainage peut être fait avant l'aérosol.

- La séance doit durer environ 10 minutes.

- Laisser agir le médicament 20 minutes au moins avant de pratiquer toute séance de kinésithérapie.

- Les bronchodilatateurs sont à utiliser avant l'aérosol de PULMOZYME®.

Contre-indications

Antécédent d'allergie au produit ou à l'un de ses constituants.

Mises en garde et précautions d'emploi

- L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez les patients dont la capacité vitale forcée est ≤ à 40 % de la valeur attendue.
L'utilisation de Pulmozyme, n'est pas recommandée chez ces patients.

- Le traitement doit être administré quotidiennement de façon continue afin de conserver le bénéfice obtenu sur les fonctions respiratoires, celles-ci retournant à leurs valeurs initiales quelques jours après l'arrêt du traitement.

- En l'absence de données d'efficacité et de sécurité, PULMOZYME® ne doit pas être administré chez les enfants de moins de 5 ans.

- Le traitement par PULMOZYME® ne dispense pas des autres thérapies en cours, en particulier, le patient devra poursuivre son traitement habituel de kinésithérapie.

- L'administration peut être poursuivie en cas d'évènements intercurrents liés à la maladie sous-jacente, notamment en cas de surinfection bronchique.

Grossesse et allaitement

- En l'absence d'études chez l'Homme, PULMOZYME® ne doit être administré qu'en cas de réelle nécessité chez la femme enceinte.

Le passage dans le lait de la dornase alfa n'étant pas connu son utilisation en cours d'allaitement sera réalisée avec précaution.

Surdosage

Les effets des surdosages ne sont actuellement pas connus.

Incompatibilités

PULMOZYME® ne doit être mélangé à aucun autre médicament dans la cuve de l'appareil de nébulisation en raison de risques de modifications structurales ou fonctionnelles de la dornase alfa ou des autres produits du mélange.

CONCLUSION

Conclusion du CNHIM

Dans la limite des indications reconnues par l'AMM, la dornase alfa est une thérapeutique ayant des effets bénéfiques sur la fonction respiratoire et les infections pour une fraction de patients seulement, semble-t-il. La difficulté reste, alors, pour le clinicien d'identifier, sur des critères simples, ce groupe de patients dits "répondeurs".

Conclusion des auteurs

L'ensemble des études présentées montrent une efficacité certaine du traitement par dornase alfa ; il est en outre intéressant de noter qu'une partie de la population étudiée pour l'étude n° 2 est représentée par des enfants de moins de 5 ans (hors AMM).
Ces effets bénéfiques se manifestent d'autant mieux que le traitement est administré plus précocément dans l'évolution de la maladie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Derelle J, Bertolo-Houriez E, Marchal F et al. Respiratory evolution of patient with mucoviscidosis treated with mucolytic agents plus dornase alfa. Arch Pédiatr 1998 ; **5** (4) : 371-7.

2 - Eisenberg, Jay D, Aitken et al. Safety of repeated intermittent courses of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1997 ; **131** (1) : 118-24.

3 - Fuchs et al. N Engl J Med 1994 ; **331** : 637-42.

4 - Jeffrey S.Wagener, Michael J.Rock, Mickael Mc Cubbin et al. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis : a bronchoscopic study. J Pediatr 1998 ; **133** : 486-91.

5 - Mac Coy et al. Chest 1996 ; 110 : 889-95.

6 - Ramsey BW. Reduced incidence of respiratory tract in cystic fibrosis patients using aerosolized Dornase Alfa. Dornase Alfa Clinical Series, International Edition 1994 ; 1 (1) : 1-6.

Tableau III : Dornase alfa nébulisée - Études cliniques dans le traitement de la mucoviscidose

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Reduced incidence of respiratory tract infections in cystic fibrosis patients using aerosolized Dornase Alfa - 1994 (6).		
Objectif Évaluer le nombre d'infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie parentérale chez les patients atteints de mucoviscidose et traités par dornase alfa ***Méthodologie*** Étude multicentrique, randomisée contre *placebo* 968 patients âge ≥ 5 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 : dornase = 2,5 mg 1 fois par jour pendant 24 semaines - Groupe 2 : dornase 2,5 mg 2 fois par jour, pendant 24 semaines - Groupe3 : *placebo* pendant 24 semaines ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** Mucoviscidose, état clinique stable CVF ≥ 40 % ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Survenue d'infections respiratoires et recours à l'antibiothérapie par voie parentérale	***Résultats*** - Patients indemnes d'infections respiratoires nécessitant une antibiothérapie parentérale après 24 semaines : . groupe 1 = 66 % . groupe 2 = 67 % . groupe 3 = 57 % p = NR - Réduction du risque d'infections respiratoires : . groupe 1 = 29 % ($p < 0,007$) . groupe 2 = 27 % ($p < 0,015$) par rapport au placebo - Nombre de patients hospitalisés pendant 24 semaines : . groupe 1 et 2 = 31 % . groupe 3 = 43% p = 0,0013 - Réduction de la durée et du nombre des épisodes infectieux respiratoires nécessitant une antibiothérapie par voie parentérale chez les patients traités par dornase alfa ***Tolérance*** : NR
Safety of repeated intermittent courses of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis - 1997 (2).		
Objectif Évaluer la tolérance et les effets d'une exposition intermittente à la dornase alfa sur les développements d'anticorps et l'apparition de réactions allergiques ***Méthodologie*** Étude multicentrique en ouvert 184 patients ***Schéma thérapeutique*** - 10 mg de rhDNase 2 fois par jour pendant 14 jours - puis 14 jours de wash out - pour un total de 6 cycles de traitements (10 mg 2 fois par jour pendant de 14 jours) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose, état clinique stable ***Exclusion*** - Hémoptysie > 30 ml dans le mois précédent - Antécédent d'hémoptysie nécessitant une embolisation ou une intubation - Fumeurs ***Évaluation*** - Fonctions pulmonaires (VEMS) - Apparition d'anticorps anti-rhDNase	***Résultats*** - Apparition d'anticorps anti-rhDNase : 16 patients (8,7 %) de type Ig G, aucun Ig E - Les fonctions pulmonaires sont améliorées durant le cycle d'administration de la dornase alfa et reviennent à leur état initial à l'arrêt des aérosols. ***Tolérance*** Aucune correspondance entre l'apparition des anticorps et la survenue d'effets indésirables. L'administration intermittente a été bien tolérée.

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal à la seconde

Tableau III : Dornase alfa nébulisée - Études cliniques dans le traitement de la mucoviscidose (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Respiratory evolution of patients with cystic fibrosis treated with mucolytic agents followed by dornase alfa - 1998 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité de la dornase alfa chez des patients traités par mucolytiques ***Méthodologie*** Étude prospective sur 2 années 54 patients âge : 5 ans et plus ***Schéma thérapeutique*** - 1ère année : . mesna = 2 nébulisations par jour . 60 mg d'ambroxol per os - 2ème année : dornase alfa 2,5 mg par jour en aérosol ***Durée de l'étude*** : 2 ans	***Inclusion*** Mucoviscidose Patients : > 5 ans ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Fonctions pulmonaires : VEMS, CVF, DEM25-75	***Résultats*** *- A la fin de la première année :* les fonctions pulmonaires se révèlent moins bonnes que les fonctions de base : . VEMS : -10,5 % . CVF : -12,8 % *- A la fin de la deuxième année :* les fonctions pulmonaires sont améliorées . VEMS augmenté de 7,7 % . CVF augmenté de 5,3 % . DEM25-75 : diminuée au cours des 2 années : - 5,6 %, puis -4,9 % ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** Stabilisation voire tendance à l'amélioration, des fonctions pulmonaires lorsque les patients sont sous dornase alfa.
Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis : a bronchoscopic study - 1998 (4).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la diffusion pulmonaire de la dornase alfa chez les enfants de moins de 5 ans comparativement à ceux de plus de 5 ans ***Méthodologie*** Étude multicentrique en ouvert 98 enfants 65 entre 3 mois et 5 ans (66 %) 33 entre 5 et 10 ans (34 %) ***Schéma thérapeutique*** - 1 dose de 2,5 mg - puis bronchoscopie et étude du BAL, - suivi de 13 jours de traitement ***Durée de l'étude*** : 2 semaines de traitement, suivi à J42	***Inclusion*** Mucoviscidose, état clinique stable ***Exclusion*** Traitement antérirur par la dornase alfa ***Évaluation*** - Concentration du DNA dans le BAL - Effets indésirables	***Résultats*** - Déposition pulmonaire et une tolérance équivalente dans les deux groupes - Concentration du DNA dans le BAL : variable et indépendante de l'âge, du poids, de la taille et de l'interface utilisé (masque ou embout buccal) ***Tolérance*** Les effets indésirables sont identiques dans les deux groupes (nature et fréquence)

BAL : lavage broncho-alvéolaire
NR : non renseigné
CVF : capacité vitale forcée
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Ipratropium bromure

DCI	Ipratropium bromure
Nom déposé	ATROVENT Adulte solution pour inhalation par nébuliseur ATROVENT Enfant solution pour inhalation par nébuliseur
Laboratoire	Boehringer Ingelheim France
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiasthmatique anticholinergique
ATC :	R03BB01
EphMRA :	R03G1
Renseignements administratifs	
AMM	Adulte : 557 872.6 Enfant : 557 873.2 prescription restreinte/CSP Art. R5143-5-1 à - 5
Numéro UCP-UCD	Adulte : 915 807.9 Enfant : 915 808.5
Remboursement Sécurité Sociale	65 %
Agrément aux collectivités	oui / CSP Art. R5143-5-2
Réservé hôpitaux	oui par AMM
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Récipients unidoses de solution pour inhalation par nébulisation***
Boîte (polyéthylène) de 10
Ce conditionnement permet d'avoir une solution stérile exempte de tout conservateur pouvant induire un bronchospasme.

- ***Dosages*** :
. adulte : 0,5 mg/2 ml
. enfant : 0,5 mg/2 ml

- ***Excipients*** : chlorure de sodium (17 mg/2 ml), acide chlorhydrique concentré qsp pH= 3,4, eau purifiée qsp 2 ml.

Conservation de la spécialité

36 mois à température ambiante
Protéger de la lumière.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Administré par voie inhalée, le bromure d'ipratropium exerce une action compétitive préférentielle au niveau des récepteurs cholinergiques du muscle lisse bronchique, entraînant par effet parasympatholytique une relaxation de celui-ci et une bronchodilatation.
Son effet bronchodilatateur est moins puissant que celui exercé par les ß-2-mimétiques par voie inhalée

L'action bronchospasmolytique apparaît à la vingtième minute et persiste pendant 4 à 6 heures.

Le bromure d'ipratropium respecte la clairance mucocilliaire.

Pharmacocinétique

La quantité absorbée après administration par voie inhalée est minime et les taux sériques faibles correspondraient à l'absorption intestinale partielle de la fraction déglutie très faiblement absorbée par voie digestive.

La demi-vie d'élimination est de l'ordre de 3,5 heures. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire.
Le passage de la barrière hémato-encéphalique est très faible après administration par voie inhalée.

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableaux IV à VI (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)

EFFETS INDÉSIRABLES

Possibilité de survenue de : sécheresse de la bouche, irritation pharyngée, mauvais goût dans la bouche.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Indications

- **Adulte**
Traitement symptomatique des asthmes aigus graves et des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte, en association à un ß2 -mimétique d'action rapide.

- **Enfant**
Traitement symptomatique des asthmes aigus graves de l'enfant, en association à un ß2 -mimétique d'action rapide.

Remarque : l'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en milieu spécialisé.
Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur

Posologie

- **Adulte**
La dose usuelle est 0,5 mg par nébulisation, soit une dose unitaire de 2 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 5 ml.

- **Enfant**
La dose usuelle est 0,25 mg par nébulisation, soit une dose unitaire de 2 ml diluée dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume de 4 ml.

- Les nébulisations peuvent être répétées toutes les 20 à 30 minutes en fonction de l'état clinique du patient.

Mode d'administration

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.
La solution doit être administrée par voie inhalée à !'aide d'un nébuliseur (ultrasonique ou à gaz comprimé).
Ne pas injecter. Ne pas avaler.
Diluer la quantité nécessaire d'ipratropium dans du sérum physiologique
Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 litre/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

La technique d'administration par le patient doit être vérifiée régulièrement.

Après inhalation, la solution inutilisée restant dans la cuve de l'appareil doit être jetée.

Contre-indications

Adulte
Contre-indication relative : femme qui allaite.

Mises en garde

- En cas de crise d'asthme ou de bronchospasme aigu, ne pas utiliser en première intention ou seul mais associer à un bêta 2 mimétique.

- L'administration d'ipratropium à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée. Ces situations nécessitent une surveillance médicale avec possibilité de mise en place d'une réanimation (abord veineux et assistance respiratoire); une oxygénothérapie et corticothérapie par voie systémique doivent généralement y être associées.

Précautions d'emploi

- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié préalable ou concomitant est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du médicament dans les voies respiratoires.

- En raison de l'activité anticholinergique, la projection accidentelle dans l'œil provoque une mydriase par effet parasympatholytique. Les patients prédisposé à un glaucome à angle fermé devront être protégés d'éventuelles projections oculaires du médicament. Il peut cependant être utilisée chez ces patients qui pourront poursuivre leur traitement anti-glaucomateux au cours des nébulisations.

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet tératogène de l'ipratropium.
En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'ipratropium par voie inhalé lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En l'absence de données, il est conseillé d'éviter l'usage du bromure d'ipratropium pendant les trois premiers mois de la grossesse.

- **Allaitement**

La prescription d'ATROVENT® durant l'allaitement est déconseillé en l'absence de données sur le passage dans le lait de l'ipratropium.

Surdosage

La répétition abusive des inhalations peut favoriser l'apparition des effets indésirables locaux et la survenue d'effets systémiques de nature anticholinergique.

CONCLUSION DU CNHIM

Dans l'asthme, l'ipratropium en nébulisation a un effet bronchodilatateur additif de celui des ß2 mimétiques. C'est pourquoi il peut y avoir un intérêt dans les situations d'asthme aigu grave où il est recommandé en seconde intention après une réponse insuffisante aux ß2 mimétiques. Cependant, certains l'utilisent d'emblée en association dans ces situations.

Dans les BPCO, il a une efficacité équivalente aux ß2 mimétiques sans effets additifs en cas de poussée aiguë ou en cas d'état stable. Il représente une alternative intéressante aux formes spray ou poudre lorsque celles-ci restent inefficaces.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M et al. Clinical and laboratory observations. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. J Ped 1985 ; **107** : 605-8.

2 - Chan CS, Brown IG, Kelly CA et al. Bronchodilatateur responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. Br J Clin Pharmacol 1984 ; **17** : 103-5.

3 - O'Driscoll BR, Taylor JR, Horsley MG et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. Lancet 1989 ; **i** : 1418-20.

4 - Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chroniq obstructive airways disease in the emergency room. Am J Med 1987 ; **82** : 59-64.

5 - Reisman J, Galdes-Sebalt M, Kazim F et al. Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children. J Allergy Clin Immunol 1988 ; **81** : 16-20.

6 - Roeseler J, Reynaert MS. A comparison of fenoterol and fenoterol-ipratropium nebulisation treatment in acute asthma. Acta Therapeutica 1987 ; **13** : 571-8.

7 Watson WTA, Becker AB, Simons FER. Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administred by nebulized and face mask to children with acute asthma. J Allergy Clin Immuno 1988 ; **88** : 1012-18.

Tableau IV : Ipratropium nébulisé - Études cliniques dans le traitement de l'asthme chez l'adulte

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room - 1987 (4).		
Méthodologie Étude multicentrique, double-aveugle randomisée, groupes parallèles 148 patients âge moyen : 44,6 ±18 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 48) fénotérol : 1,25 mg - Groupe 2 (n = 51) ipratropium : 0,5 mg - Groupe 3 (n = 49) fénotérol+ ipratropium (mêmes doses) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - Crise d'asthme sévère chez l'adulte - VEMS moyen : 39 % de la valeur théorique ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP, VEMS, CV, à 45 et 90 minutes	***Résultats*** Augmentation significative du VEMS pour les 3 groupes à 45 et 90 minutes. L'augmentation est significativement plus importante avec l'association fénotérol + ipratropium ***Tolérance*** NR
Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction - 1989 (3).		
Méthodologie Étude double aveugle, randomisée groupes parallèles 56 patients âge moyen : 49 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 23) salbutamol = 10 mg - Groupe 2 (n = 33) salbutamol 10 mg + ipratropium 0.5 mg ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - Crise d'asthme sévère chez l'adulte - DEP moyen: Groupe 1: 145 l/min Groupe 2: 137 l/min ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP à 60 minutes	***Résultats*** Augmentation moyenne du DEP - salbutamol : 31 % - salbutamol + ipratropium : 77 % ***Tolérance*** NR

CVF : capacité vitale forcée
NR : non renseigné

DEP : débit expiratoire de pointe
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau IV : Ipratropium nébulisé - Études cliniques dans le traitement de l'asthme chez l'adulte (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction - 1989 (3).		
Méthodologie Étude en double aveugle, randomisée groupes parallèles 50 patients âge moyen : groupe 1 : 49,3 ± 18 ans groupe 2 : 50,4 ± 17 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 25) fénotérol = 1,25 mg - Groupe 2 (n = 33) fénotérol 1,25 mg + ipratropium 0.5 mg ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - Crise d'asthme sévère chez l'adulte DEP moyen: Groupe 1 : 70,9 ± 27l/min Groupe 2 : 66,4 ± 18 l/min ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP à 5 et 30 minutes	***Résultats*** Augmentation du DEP : significativement plus élevée avec l'association fénotérol - ipratropium ***Tolérance*** NR

Tableau V : Ipratropium - Traitements par nébulisation des crises d'asthme sévères chez l'enfant

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children - 1988 (5).		
Méthodologie Étude en double aveugle, randomisée, groupes parallèles 24 patients âge moyen : 10 (5 à 15) ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Salbutamol : 150 µg/kg/20 min puis 50 µg/kg/20 minutes - Association à 0 – 40 et 80 minutes . Groupe 1 (n = 11) ipratropium = 0,25 mg . Groupe 2 (= 13) sérum physiologique ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** - Crises d'asthme sévères chez l'enfant - VEMS : 33 % à 40 % de la valeur théorique ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - DEP, VEMS, CV à 20, 40, 60, 100, 120, 135 et 150 minutes - Score clinique	***Résultats*** Bronchodilatation : - significative dés la 20ème minute, dans les deux groupes. - à la fin de la période d'observation . Groupe 1 = 22 % . Groupe 2 = 35 % par rapport à l'état basal ***Tolérance*** NR

CV : capacité vitale
DEP : débit expiratoire de pointe
NR : non renseigné
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau V : Ipratropium - Traitements par nébulisation des crises d'asthme sévères chez l'enfant

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Comparison of ipratropium solution, fenoterol solution, and their combination administred by nebulized and face mask to children with acute asthma. - 1988 (7).		
Méthodologie Étude en double aveugle, randomisée, groupes parallèles 47 patients âge moyen : 11 (6 à 17 ans) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 15) fénotérol = 0,625 mg - Groupe 2 (= 16) ipratropium = 0,25 mg - Groupe 3 (n = 16) fénotérol + ipratropium (mêmes doses) 2 nébulisations à 60 minutes d'intervalle ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** - Crises d'asthme sévères chez l'enfant - VEMS : 30 – 70 % de la valeur théorique ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Signes vitaux , score clinique, VEMS à 30, 60, 90, 120 et 150 minutes	***Résultats*** - Groupe 1 = 40 % - Groupe 2 = 20 % - Groupe 3 = 62 % L'efficacité est significativement supérieure dans le groupe 3 par rapport aux deux autres groupes ***Tolérance*** NR
Frequent administration by inhalation of salbutamol and ipratropium bromide in the initial management of severe acute asthma in children - 1988 (1).		
Méthodologie Étude en double aveugle, randomisée, groupes parallèles 25 patients âge moyen : 11 ± 1 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - 1ère heure: salbutamol : 150 µg/kg (< 5 mg) puis 50 µg/kg/20 minutes - À la 60ème minute : . Groupe 1 (n = 13) ipratropium = 0,25 mg . Groupe 2 (= 12) sérum physiologique ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** - Crises d'asthme sévères chez l'enfant - VEMS moyen : 30 % de la valeur théorique ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP, VEMS, CV à 20, 40, 60, 100, 120, 135 et 150 minutes	***Résultats*** - Groupe 2 : salbutamol seul : la bronchodilatation atteint un plateau dès la 60ème minute, malgré des administrations répétées de salbutamol. Groupe 1 : la bronchodilatation est significativement supérieure à celle obtenue avec le groupe 2

CV : capacité vitale
NR : non renseigné
DEP : débit expiratoire de pointe
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau VI : Ipratropium - Études cliniques dans le traitement des BPCO (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Bronchodilatateur responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis - 1984 (2).		
Méthodologie Étude en ouvert, non randomisée 20 patients âge moyen : 65 ± 9 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** 4 modalités - *placebo* - salbutamol = 5 mg - ipratropium = 0,5 mg - salbutamol 5 mg + ipratropium 0,5 mg 4 administrations par patients ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** - Poussées aiguës de broncho-pneumopathies chroniques obstructives chez l'adulte - VEMS moyen : 0,91 ± 0,36 l ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS et CV à 15, 30, 45, 60 minutes et toutes les 30 minutes jusqu'à 5 heures	***Résultats*** Efficacité bronchodilatatrice : l'association ipratropium + salbutamol est significativement plus efficace et plus durable que l'administration isolée de chacun des médicaments ***Tolérance*** NR
Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction - 1989 (3).		
Méthodologie Étude en double aveugle, randomisée, groupes parallèles 47 patients âge moyen : 66 (47 à 81) ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 21) salbutamol = 10 mg - Groupe 2 (n = 26) salbutamol 10 mg + ipratropium 0,5 mg ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - Poussées aiguës de broncho-pneumopathies chroniques obstructives chez l'adulte - DEP moyen: Groupe 1 : 116 l/min Groupe : 109 l/min ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP à 60 minutes	***Résultats*** Efficacité bronchodilatatrice : pas de différence significative entre les deux groupes ***Tolérance*** NR

CV : capacité vitale
NR : non renseigné
DEP : débit expiratoire de pointe
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau VI : Ipratropium - Études cliniques dans le traitement des BPCO

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction - 1989 (3).		
Méthodologie Étude multicentrique, en double aveugle, randomisée, groupes parallèles 51 patients âge moyen : 66,2 ± 9,3 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 14) fénotérol : 1,25 mg - Groupe 2 (n = 20) ipratropium : 0,5 mg - Groupe 3 (n = 17) fénotérol+ ipratropium (mêmes doses) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - Poussées aiguës de broncho-pneumopathies chroniques obstructives chez l'adulte - VEMS moyen : 28 % de la valeur théorique ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP, VEMS, CV, DEM 50, à 45 et 90 minutes	***Résultats*** Amélioration significative du VEMS des trois schémas et des autres paramètres respiratoires. ***Tolérance*** NR ***Conclusion*** Dans cet essai, les traitements sympathomimétiques et anticholinergiques entraînent une bronchodilatation similaire, qu'ils soient prescrits seuls ou en association.

DEP : débit expiratoire de pointe
VEMS : volume expiratoire maximal seconde
CV : capacité vitale

Pentamidine iséthionate

DCI	Pentamidine iséthionate *ou 4,4'-(pentaméthylène-dioxy) dibenzamidine bis (2-hydroxy-éthane-sulfonate)*
Nom déposé	PENTACARINAT®
Laboratoire	Bellon (Groupe Rhone-Poulenc Rorer)
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiparasitaire antipneumocystis, leishmanicide, trypanocide
ATC :	P01CX01
EphMRA :	P01G
Renseignements administratifs	
AMM	332 289.1
Numéro UCP-UCD	Adulte : 913 724.9
Remboursement Sécurité Sociale	65 %
Agrément aux collectivités	oui
Réservé hôpitaux	non
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Flacons de poudre pour aérosol et usage parentéral***
Flacon de verre en boîte unitaire
La reconstitution est à effectuer avec 10 ml d'eau pour préparations injectables.
Remarque: le pH d'une solution à 5 % (m/v) est compris entre 4,5 et 6,5.

- ***Dosages*** : 300 mg/flacon (soit en base 171 mg/flacon)

- ***Excipients*** : néant.

Conservation de la spécialité

36 mois à température ambiante.
Après reconstitution, ne pas conserver la solution au delà de 24 heures.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

L'iséthionate de pentamidine est un dérivé organique de synthèse doué de propriétés trypanocides sur *Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense*.

Il est également actif sur les leishmanies et sur le *Pneumocystis carinii*.

Le mode d'action de la pentamidine n'est pas complètement élucidé. Son action trypanocide semble s'effectuer par inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de la thymidine-synthétase par fixation sur l'ARN de transfert.

Pharmacocinétique (voie respiratoire)

Après administration par aérosol de 4 mg/kg, les paramètres cinétiques de la pentamidine présentent des différences significatives avec ceux observés après administration parentérale.

- Le pic de concentration plasmatique s'observe avant la fin de la première heure et s'élève à 14 ng/ml ± 12, soit respectivement 10 % et 51 % des concentrations observées après administration par voie IM et par voie IV.

- Après traitement quotidien pendant 21 jours, il n'y a pratiquement pas d'accumulation plasmatique, le pic s'élevant à 20,2 ng/ml ± 21,4 et le Tmax se situant aux alentours du 5ème jour.

- Les concentrations retrouvées dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA) sont beaucoup plus importantes que celles observées après administration parentérale. Elles sont 10 fois supérieures dans le surnageant.

- Aucun des paramètres de la fonction respiratoire n'a tendance à s'aggraver, même après un traitement prophylactique à long terme par les aérosols de pentamidine, quels qu'en soient le rythme et la posologie. La capacité de diffusion pulmonaire mesurée pour la DLCO n'est pas changée.

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau VII (1, 2, 3, 4, 5, 6)

EFFETS INDÉSIRABLES

- Des cas de pneumothorax ont été rapportés ; l'imputabilité de la pentamidine ne peut être écartée.

- Des réactions locales au niveau de l'appareil respiratoire supérieur peuvent apparaître : essentiellement toux et essoufflement, respiration asthmatiforme et parfois bronchospasme.

- D'autres effets indésirables peuvent survenir : rash, fièvre, anorexie, goût métallique, fatigue et étourdissement.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES
(voie respiratoire)

Indications

Prévention des infections à *Pneumocystis Carinii* chez l'immunodéprimé, notamment les patients infectés par le VIH à risque de pneumocystose, en cas d'intolérance ou de contre-indication au sulfaméthoxazole-triméthoprime.
D'éventuelles localisations extra-respiratoires de cette infection ne sont pas prévenues par les aérosols.

Posologie

Prophylaxie de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* : 300mg une fois par mois par nébulisation.

Mode d'administration

En aérosol, les études de ce mode d'administration ont été effectuées avec le Respigard II (appareil pneumatique à usage unique, ne devant pas être réemployé), appareil ayant servi de référence.

Ses caractéristiques sont les suivantes :

- il comporte un embout buccal d'inhalation et un filtre expiratoire,

- un diamètre massique moyen de 1,4µm et une déviation géométrique standard de 1,9 à l'embout buccal,

- un recyclage des grosses particules dans le réservoir du nébuliseur,

- la nécessité d'introduire 6 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon et d'agiter jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

Tout autre nébuliseur produisant des particules de diamètre massique médian compris entre 1 et 2 µm au niveau de l'embout buccal peut être utilisé à condition que ses différentes caractéristiques soient validées avec une solution d'iséthionate de pentamidine. En cas d'emploi d'un appareil réutilisable, il convient de procéder à la stérilisation ou au changement du réservoir et du circuit.
Quel que soit l'appareil utilisé :

- la totalité de la pentamidine doit être aérosolisée et inhalée par l'intermédiaire d'une pièce buccale,

- la nébulisation est arrêtée lorsqu'il n'y a plus d'aérosol émis, soit habituellement après 15 à 30 minutes,

- l'expiration doit toujours s'effectuer à travers le circuit expiratoire qui comprend un filtre; en cas de suspension de la séance, il convient d'interrompre le fonctionnement de l'appareil.

Les caractéristiques de fonctionnement de l'appareillage (débit de gaz pour les nébuliseurs pneumatiques, fréquence de vibration du quartz pour les nébuliseurs ultrasoniques doivent être respectées).

Précautions d'emploi

L'iséthionate de pentamidine inhalé ou nébulisé peut déclencher des bronchospasmes ou de la toux.
L'inhalation d'un bronchodilatateur avant ou pendant la séance d'aérosol permet de traiter et/ou d'éviter ces effets indésirables.

Recommandations à l'usage du personnel soignant

- La pièce où s'effectue les aérosols doit être bien aérée et stérilisée une fois par mois.

- De plus, pour protéger le personnel soignant ou toute personne présente dans la pièce lors de la nébulisation, l'utilisation de circuits de nébulisation munis d'un filtre expiratoire est obligatoire.

- De même, il est demandé au malade de garder en permanence l'embout en bouche et d'arrêter le fonctionnement du dispositif si il veut parler, tousser…

Grossesse et allaitement

En raison de résultats d'études chez l'animal suggérant une fœtotoxicité, le traitement par l'iséthionate de pentamidine est déconseillé, sauf si son utilisation s'avère indispensable.

Surdosage

A ce jour, aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec PENTACARINAT®.

Incompatibilités

L'iséthionate de pentamidine précipite avec du chlorure de sodium (0,9%).

Conclusion du CNHIM

L'iséthionate de pentamidine nébulisé reste une indication de seconde intention dans la prévention de la pneumocystose en cas d'intolérance au BACTRIM®.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - May T, Beuscart C. Reynes J et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia : a prospective, randomized, controlled clinical trial. J Acq Imm Def Synd Hum 1994 ; **7** (5) : 457-62.

2 - Principi N, Marchisio P, Onorato J et al. Long-term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. The Italian Pediatric Collaborative Study Group on Pentamidine. J Acq Imm Def Synd Hum 1996 ; **12** (2) : 158-63.

3 - Rizzardi GP, lazzarin A, Musicco M et al. Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumnia in HIV - 1 infected patients : a two - year Italian multicentric randomized controlled trial. The Italian PCP Study Group. J Infection 1996 ; **32** (2) : 123-31.

4 - Salmon-Ceron D, Fontbonne A, Saba J et al. Lower survival in AIDS patients receveiving dapsone compared with aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. J Infect Dis 1995 ; **172** (3) : 656-64.

5 - Saukkonen, Kai MD, Garland et al. Aerosolized Pentamidine as alternative Primary Prophylaxis Against Pneumocystis carinii Pneumonia in adult Hepatic and Renal Transplant Recipients. Chest 1996 ; **109** (5) : 1250-55.

6 - Torres RA, Barr M, Thorn M et al. Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophulaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis. Am J Med 1993 ; 95 (6) : 573-83.

Tableau VII : Ipratropium - Études cliniques dans la prophylaxie de PCP

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Randomized trial of dapsone and aerosolized pentamidine for the prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia and toxoplasmic encephalitis - 1993 (3).		
Objectif Évaluer l'efficacité de la dapsone par rapport à la pentamidine en aérosol dans la prophylaxie de PCP chez des patients VIH+ ***Méthodologie*** Étude prospective, randomisée 278 patients ***Schéma thérapeutique*** - Groupe1 : aérosol de pentamidine = 100 mg 2 fois par semaine - Groupe 2 : dapsone = 100 mg 2 fois par semaine ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** VIH+ ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Survenue de PCP Survenue de toxoplasmose	***Résultats*** - Prévention primaire ou secondaire de PCP : pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,4) - Prévention du premier épisode de toxoplasmose : supériorité de la dapsone (p = 0,01) ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** La dapsone est aussi efficace, plus facile à administrer, moins coûteuse que la pentamidine, et en plus permet de prévenir la toxoplasmose
Trimethoprim-sulfamethoxazole versus aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia : a prospective, randomized, controlled clinical trial - 1994 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de la pentamidine en aérosol versus TMP SMX dans la prévention de la PCP et la survenue d'ET chez des patients VIH+ ***Méthodologie*** Étude prospective, multicentrique, randomisée 214 patients ***Schéma thérapeutique*** - Groupe1 : aérosol pentamidine = 300 mg/mois - Groupe 2 : TMP/SMX = 400/800 mg/j ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** VIH+ ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Prévention des PCP - Effets indésirables	***Résultats*** Délai de survenu des PCP : pas de différence significative entre les deux groupes ***Tolérance*** Les effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe 2 (33 versus 5) (p < 0,05) ***Conclusion de l'article*** Pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la prévention du 1er épisode de PCP ; cependant l'aérosol de pentamidine est mieux toléré mais le TMP SMX est moins coûteux et semble plus efficace dans la prévention de ET.

NR : non renseigné
PCP : Pneumocystose à *Pneumocystis Carinii*

Tableau VII : Ipratropium - Études cliniques dans la prophylaxie de PCP (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Lower survival in AIDS patients receveiving dapsone compared with aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia - 1995 (4).		
Objectif Évaluer l'efficacité de la dapsone par rapport à la pentamidine en aérosol dans la prophylaxie des épisodes secondaires de PCP chez des patients VIH+ ***Méthodologie*** Étude simple aveugle, randomisée 196patients ***Schéma thérapeutique*** - Groupe1(n = 103) : aérosol de pentamidine = 300 mg tous les mois - Groupe 2 : dapsone (n = 93) = 50 mg/j ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** VIH+ ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Survenue de PCP - Effets indésirables	***Résultats*** L'étude a été prématurément arrêtée du fait de nombreux décès dans le groupe 2 : 39 décès sur 93 contre 22 sur 103 dans le groupe 1 ($p < 0,003$). Une interaction entre la dapsone et la zidovudine est notée ($p < 0,049$). ***Conclusion de l'article*** : précaution en cas d'association zidovudine + dapsone et surveillance en cas d'utilisation à long terme de la dapsone chez les patients VIH+
Aerosolized Pentamidine as alternative Primary Prophylaxis Against Pneumocystis carinii Pneumonia in adult Hepatic and Renal Transplant Recipients - 1996 (5).		
Objectif Évaluer la tolérance et l'efficacité de la pentamidine en aérosol comme alternative à la prophylaxie de PCP chez des patients transplantés rénal ou hépatique intolérants au TMP SMX ***Méthodologie*** Étude rétrospective 35 patients ***Schéma thérapeutique*** 14 ont reçu la pentamidine en aérosol d'emblée à cause d'une sensibilité connue au TMP SMX. Les 19 autres ont commencé par le TMP et ont arrêté pour cause d'intolérance (leucopénie, rash, altération des fonctions pulmonaires) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** 18 transplantés hépatiques 17 transplantés rénaux ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Effets indésirables	***Résultats*** 2 cas de bronchospasmes, 1 cas de dyspnée, 1 cas de toux et 1 cas de nausée. Seul un patient a dû arrêter sa thérapie pour un bronchospasme sévère. Aucun cas de PCP chez les 35 patients recevant la pentamidine en aérosol ***Conclusion de l'article*** La pentamidine en aérosol est bien tolérée et semble être une bonne alternative en cas d'intolérance au TMP SMX, dans la prévention du PCP chez les patients transplantés rénaux ou hépatiques.

NR : non renseigné
PCP : Pneumocystose à *Pneumocystis Carinii*

Tableau VII : Ipratropium - Études cliniques dans la prophylaxie de PCP (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Risks and benefits of aerosolized pentamidine and cotrimoxazole in primary prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV - 1 infected patients : a two - year Italian multicentric randomized controlled trial - 1996 (3)		
Objectif Évaluer l'efficacité de la pentamidine en aérosol versus TMP SMX dans la prévention de la PCP et la survenue d'ET chez des patients VIH+ ***Méthodologie*** Étude multicentrique, randomisée 220 patients ***Schéma thérapeutique*** - Groupe1 : aérosol pentamidine = 300 mg/mois - Groupe 2 : TMP/SMX = 320/1600 mg/j Les patients qui présentent des intolérances passent dans l'autre groupe ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Patients VIH+ ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Fréquence de survenue des PCP et ET	***Résultats*** - Après un an d'étude : pas de différence significative entre les deux groupes : . PCP : 4 versus 1, . ET 7 versus 3 respectivement pour les groupe 1 et 2 - Les changements de groupes sont plus fréquents pour le groupe 2. NR ***Conclusion de l'article*** L'aérosol de pentamidine et le cotrimoxazole sont aussi efficaces dans la prévention de la PCP il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de survenue des ET après deux années d'étude
Long-term administration of aerosolized pentamidine as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in infants and children with symptomatic human immunodeficiency virus infection -1996 (2).		
Objectif Évaluer la tolérance, l'innocuité et la faisabilité d'aérosols de pentamidine à long terme dans la prophylaxie des PCP chez l'enfant ***Méthodologie*** Étude multicentrique, groupes parallèles 140 patients âge moyen : 5 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe1 (n = 60) : pentamidine = 60 mg toutes les 2 semaines - Groupe 2 (n = 80) : pentamidine = 120 mg toutes les 4 semaines ***Durée de l'étude*** : 18 mois	***Inclusion*** Patients VIH+ ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Fréquence de survenue des PCP et ET	***Résultats*** Épisodes de PCP . groupe 2 : 2 . groupe 1: 0 (p = 0,2) ***Tolérance*** La faisabilité de l'administration a été excellente dans 60 % et bonne dans 27 % des cas. Effets indésirables les plus fréquents : toux, sifflements et bronchospasmes. Aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement ***Conclusion de l'article*** L'aérosol de pentamidine peut être facilement administré à de jeunes enfants, avec très peu d'effets indésirables.

ET : Encéphalite à Toxoplasmose
PCP : Pneumocystose à *Pneumocystis Carinii*
NR : non renseigné
TMP SMX : triméthoprime sulfaméthoxazole

Salbutamol

DCI	Salbutamol sulfate
Nom déposé	VENTOLINE® solution pour inhalation par nébuliseur
Laboratoire	Glaxo Wellcome
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiasthmatique ß2-mimétique
ATC :	R03AC02
EphMRA :	R03A1
Renseignements administratifs	
AMM	350 647.3
	prescription restreinte/CSP Art. R5143-5-1 à - 5
Numéro UCP-UCD	912 874.7
Remboursement Sécurité Sociale	-
Agrément aux collectivités	oui / CSP Art. R5143-5-2
Réservé hôpitaux	oui par AMM
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution pour inhalation par nébuliseur***
Flacon de verre (10 ml) avec embout compte-goutte.

- ***Dosages*** : 50 mg/10 ml (sous forme de sulfate : 6 mg)

- ***Excipients*** : chlorure de benzalkonium (1 mg/10 ml), acide sulfurique qsp pH = 3,5, eau ppi.

Conservation de la spécialité

36 mois à l'abri de la lumière.

Le flacon doit être conservé dans son emballage d'origine. Tout flacon ouvert doit être remis dans l'emballage d'origine et utilisé dans le mois qui suit son ouverture.

Après dilution, les solutions doivent être utilisées dans les 24 heures ou détruites.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Le salbutamol est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2.

Après inhalation, le salbutamol exerce une action stimulante rapide et de courte durée sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, persistant pendant 4 à 6 heures.

Pharmacocinétique

Après nébulisations répétées, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques ne sont pas négligeables mais restent inférieures à celles observées *per os* ou en injection.

Il n'y a pas de corrélation entre le taux sanguin et la courbe d'efficacité.

Après résorption pulmonaire, l'élimination est essentiellement rénale sous forme de dérivés sulfoconjugués (moins de 2 % sous forme inchangée).

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau VIII (1, 2, 3, 4, 5)

EFFETS INDÉSIRABLES

Peuvent être observés : tremblements des extrémités, crampes musculaires, tachycardies sinusales, céphalées, troubles du rythme cardiaque, hyperglycémie régressant à l'arrêt du traitement.

A fortes doses, les bêta-2-mimétiques peuvent entraîner une hypokaliémie.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Indications

- Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.

- Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

Remarque : L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

Posologie

- **Adulte** : 5 à 10 mg (soit 1 à 2 ml ou 20 à 40 gouttes) par nébulisation.

- **Enfant et nourrisson** : 50 à 150 µg/kg (soit 0,01à 0,03 ml/kg ou 2 à 6 gouttes pour un enfant de 10 kg) sans généralement dépasser (20 gouttes) par nébulisation.

- La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance au traitement.

Mode d'administration

La solution de salbutamol doit être administrée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Diluer la quantité nécessaire de solution dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 4 à 5 ml.
Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 l/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.
Ne pas avaler. Ne pas injecter.

Contre-indications

Allergie à l'un des constituants en particulier le chlorure de benzalkonium.
Intolérance à ce médicament (survenue de toux et de bronchospasme après inhalation du produit).
Dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

Précautions d'emploi

- En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.

- Ce médicament doit être administré avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, d'affection cardiovasculaire, notamment cardiomyopathie obstructive, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle, et en cas de diabète sucré.

- Les bêta-2 mimétiques à fortes doses, peuvent être à l'origine d'une hypokaliémie pouvant favoriser la survenue de troubles du rythme cardiaque. une surveillance de la kaliémie est recommandée dans la mesure du possible, en particulier lors de l'administration simultanée de thérapeutiques hyperkaliémiantes, en cas l'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointes est majoré (QT long ou traitement susceptible d'augmenter le QTc).

Grossesse et allaitement

- **Grossesse**
En clinique, il existe un recul suffisant, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité du salbutamol pendant la grossesse. Par conséquent le salbutamol par voie inhalée peut être administré en cas de grossesse. Lors de l'administration pendant la grossesse, une accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observé parallèlement à la tachycardie maternelle. Il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.
De même, les valeurs de la glycémie post-natale ne sont qu'exceptionnellement perturbées.

En cas d'administration avant l'accouchement, tenir compte de l'effet vasodilatateur périphérique des bêta-2-mimétiques.

- **Allaitement**
Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel.
La question de leur éventuelle activité tocolytique est posée.

Surdosage

En cas de surdosage, sont amplifiés : tremblements, palpitations et tachycardie, modifications tensionnelles, crampes musculaires, céphalées.

CONCLUSION DU CNHIM

Les bêta-2 mimétiques (salbutamol, terbutaline), par voie inhalée, appartiennent à l'arsenal thérapeutique de base des asthmes aigus sévères où ils sont d'une grande utilité.
Leur indication peut être élargie à la prise en charge des autres bronchopathies chroniques en exacerbation et qund le trouble ventilatoire obstructif est réversible.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Jonathan Olshaker, David Jerrard , Robert A Barish et al. The efficacy and safety of a continuous albuterol protocol for the treatment of acute adult asthma attacks. Am J Emerg Med 1993 ; **11** : 131-3.

2 - Lea Bentur, Gerard J Canny, Michael D Shields et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. Pediatrics 1992 ; **89** (1) : 133-7.

3 - Lemerle P, Alberque C, Guinaud JL et al. Asthme aigu grave en pratique extra-hospitalière. Intérêt du salbutamol en nébulisation. Rev SAMU 1989 ; **6** : 254-6.

4 - Pin I, Pincemaille O, Jouk PS et al. Traitement de la crise d'asthme de l'enfant par nébulisations de salbutamol. Pédiatrie 1988 ; **43** : 109-15.

5 - Youksel B, Greenough A. Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life. Eur Respi J 1991 ; **4** : 1088-92.

Tableau VIII : Ipratropium - Études cliniques dans le traitement de l'asthme

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Traitement de la crise d'asthme de l'enfant par nébulisations de salbutamol - 1988 (4).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance des nébulisations de salbutamol, et intérêt de répéter des doses plus faibles en cas de réponse incomplète ***Méthodologie*** Étude dans un service de médecine infantile - 32 enfants âgés de plus de 2 ans - 18 garçons et 14 filles âge moyen : 7 ans (2 ans à 14 ans) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe1 : réponse complète après 1 seule nébulisation de 0,15 mg/kg - Groupe 2 : réponse partielle après la 1ère dose (salbutamol 0,15 mg/kg), nécessitant une 2ème dose à 45 min d'intervalle de 0,05 mg/kg de salbutamol - Groupe 3 : aggravation après la 1ère dose (salbutamol 0,15 mg/kg), l'enfant sort de l'étude ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Crise d'asthme ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - DEP à To, T_{+30min} et $T_{+45\ min}$ - Examen clinique	***Résultats*** Réponses favorables à 75 % après 1 ou 2 nébulisations : - groupe1 : 47 %, - groupe 2 : 27% - groupe 3 : 25 % ***Conclusion de l'article*** La répétition de faibles doses, à intervalles courts, améliore la réponse, sans augmenter la toxicité, mais l'effet cumulatif est au mieux obtenu en répétant les doses toutes les 20 à 30 minutes.
Asthme aigu grave en pratique extra-hospitalière. Intérêt du salbutamol en nébulisation - 1989 (3).		
Objectif Évaluer l'intérêt du salbutamol en nébulisation dans l'asthme aigu grave en pratique extra-hospitalière ***Méthodologie*** Étude réalisée sur 3 mois dans le cadre de l'activité d'un SMUR 16 patients âge moyen : 45 ans (de 10 à 82 ans) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Adulte : 1 ml de salbutamol 0,5 % dans 4 ml de sérum physiologique - Enfant : 0,02 ml/kg de salbutamol 0,5 % dans 4 ml de NaCl 0,9 % En cas d'augmentation du DEP de 20 % de la valeur initiale, il est procédé à une nouvelle nébulisation. En cas de DEP < 20 %, il est procédé à une nouvelle nébulisation à double concentration ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Asthme aigu grave ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** DEP	***Résultats*** Le DEP est amélioré après la première nébulisation pour 7 patients sur 16. Pour les 9 autres, 2 nébulisations ont été nécessaires à double concentration. Au total 15 patients sur 16 ont vu leur DEP s'améliorer sous l'effet de la nébulisation ***Tolérance*** NR

DEP : débit expiratoire de pointe NR : non renseigné

Tableau VIII : Ipratropium - Études cliniques dans le traitement de l'asthme (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of nebulized salbutamol in preterm infants during the first year of life - 1991 (5).		
Objectif Évaluer l'efficacité du salbutamol chez les prématurés durant la première année de leur vie ***Méthodologie*** Étude contre *placebo*, groupes parallèles 22 prématurés nés entre la 26ème et la 32ème semaines ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** Les enfant symptomatiques et asymptomatiques sont séparés en deux groupes : - groupe1 : salbutamol 2,5 mg dans 3 ml de sérum physiologique - groupe 2 : *placebo* (sérum physiologique : 3 ml) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Prématurés présentant des détresses respiratoires (n = 9) et prématurés asymptomatiques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Volume des gaz intra-thoraciques - Résistance des voies aériennes - Conductance spécifique	***Résultats*** - Nourrissons symptomatiques . Résistance des voies aériennes groupe 1 : réduction médiane de 25 % ($p < 0,01$) groupe 2 : aucune modification significative . Conductance spécifique groupe 1 : amélioration significative ($p < 0,01$) groupe 2 : aucune modification significative - Nourrissons asymptomatiques : pas d'effet ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** Effet bronchodilatateur du salbutamol chez les nourrissons prématurés de moins de 1 an
Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma - 1992 (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité du salbutamol chez des enfants souffrant d'asthme aigu ***Méthodologie*** Étude en double aveugle, contre *placebo*, groupes parallèles 28 enfants (3 mois à 2 ans) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe1 (n = 13) : 2 doses salbutamol 0,15mg/kg/nébulisation - Groupe 2 (n = 15) : 2 doses placebo (sérum physiologique)	***Inclusion*** Enfants ayant déjà présenté au moins 3 épisodes d'asthme aigu ***Exclusion*** ***Évaluation*** État clinique : fréquence respiratoire et cardiaque, nombre de sifflements asthmatiques... le tout aboutissant à un score clinique ***Durée de l'étude*** : NR	***Résultats*** Score clinique : supériorité du groupe 1 par rapport au groupe 2 ($p = 0.02$) ***Tolérance*** NR

NR : non renseigné

Tableau VIII : Ipratropium - Études cliniques dans le traitement de l'asthme (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
The efficacy and safety of a continuous albuterol protocol for the treatment of acute adult asthma attacks - 1993 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de nébulisation en continu de salbutamol en cas de crise d'asthme ***Méthodologie*** Étude prospective de 6 mois dans un service d'urgence 76 patients âge moyen : 44 ans (de 20 à 82 ans) ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** 3 nébulisations en continu de salbutamol (2,5 mg) dans 3 ml de sérum physiologique ***Durée de l'étude*** : 6 mois	***Inclusion*** Crise d'asthme ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** (avant et après traitement) - DEP - Fréquence respiratoire - Fréquence cardiaque, - Pression sanguine	***Résultats*** Amélioration des différents critères par rapport à l'entrée dans l'étude : - DEP : 128 versus 292, $p < 0,0001$ - Fréquence respiratoire : 27 versus 20, $p < 0,0001$ - Pression : 141/82 versus 132/77, $p < 0,001$ ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** La nébulisation en continu du salbutamol est efficace et bien tolérée dans la crise d'asthme.

DEP : débit expiratoire de pointe NR : non renseigné

Terbutaline sulfate

DCI	Terbutaline sulfate
Nom déposé	BRICANYL® solution pour inhalation par nébuliseur
Laboratoire	Astra France
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiasthmatique ß2-mimétique
ATC :	R03AC03
EphMRA :	R03A1
Renseignements administratifs	
AMM	557 832.4 prescription restreinte/CSP Art. R5143-5-1 à - 5
Numéro UCP-UCD	915 990.8
Remboursement Sécurité Sociale	-
Agrément aux collectivités	oui / CSP Art. R5143-5-2
Réservé hôpitaux	oui par AMM
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution pour inhalation par nébuliseur***
Récipients unidoses (2 ml), sous sachets (ALU/PE/polyester) de 5.
Boîte de 50.

- ***Dosages*** : 5 mg/2 ml (sous forme de sulfate)

- ***Excipients*** : chlorure de sodium (17 mg/2 ml), édétate de sodium(0,2 mg/2 ml), acide chlorhydrique (qsp pH 3,5), eau pour préparations injectables (qsp 2 ml).

Conservation de la spécialité

36 mois à l'abri de la lumière et de la chaleur.

Après ouverture du sachet : 3 mois

Protéger des rayons solaires.

La dose entamée doit être utilisée dans les 24 heures.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

La terbutaline est un agoniste sélectif des récepteurs bêta-2.
Après inhalation, la terbutaline exerce une action stimulante rapide et de courte durée sur les récepteurs bêta-2 du muscle lisse bronchique assurant ainsi une bronchodilatation rapide, significative en quelques minutes, persistant pendant 4 à 6 heures.

Pharmacocinétique

Après nébulisations répétées, les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques ne sont pas négligeables mais restent inférieures à celles observées *per os* ou en injection.
Il n'y a pas de corrélation entre le taux sanguin et la courbe d'efficacité.
Après résorption pulmonaire, la terbutaline est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Elle est métabolisée dans le foie en dérivés sulfoconjugués éliminés dans les urines.

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau IX (1, 2, 3)

EFFETS INDÉSIRABLES

Peuvent être observés aux doses thérapeutiques: tremblements des extrémités, crampes musculaires, palpitations et tachycardie sinusale, céphalées.
Les ß2 mimétiques administrés à forte dose peuvent entraîner une hypokaliémie.
Possibilité de survenue de toux ou de bronchospasme paradoxal à la suite de l'inhalation du produit ; dans ce cas, il conviendra d'interrompre ce traitement et de prescrire d'autres thérapeutiques ou d'autres formes d'administration.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Indications

- Traitement symptomatique des asthmes aigus graves.

- Traitement des poussées aiguës des bronchopneumopathies chroniques obstructives de l'adulte.

Remarque : L'asthme aigu grave nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs. Une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent être associées au traitement bronchodilatateur.

Posologie

- **Adulte** : 5 à 10 mg (soit 1 à 2 doses de 2 ml) par nébulisation.

- **Enfant et nourrisson** : 0,1 à 0,2 mg/kg,.

- La nébulisation peut être renouvelée toutes les 20 à 30 minutes en fonction du résultat clinique et de la tolérance au traitement.

Mode d'administration

La solution de terbutaline doit être administrée à l'aide d'un appareil pour nébulisation (nébuliseur).

Se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé.

Diluer la quantité nécessaire de solution dans du sérum physiologique de façon à obtenir un volume total de 4 à 5 ml.

Le mélange obtenu est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène (6 à 8 l/min) pendant environ 10 à 15 minutes durant lesquelles le patient respire à son rythme habituel.

Ne pas avaler. Ne pas injecter.

Surdosage

Surdosage : sont amplifiés tremblements, palpitations et tachycardie, modifications tensionnelles, crampes musculaires, céphalées.

Mise en garde

L'administration de terbutaline à l'aide d'un nébuliseur doit être réservée aux situations aiguës graves nécessitant l'inhalation d'une posologie élevée de produit par voie inhalée. Ces situations nécessitent une surveillance médicale avec possibilité de mise en place d'une réanimation (abord veineux et assistance respiratoire); une oxygénothérapie et une corticothérapie par voie systémique doivent également être associées.

Précaution d'emploi

En cas d'infection bronchique ou de bronchorrhée abondante, un traitement approprié préalable ou concomitant est nécessaire afin de favoriser la diffusion optimale du produit dans les voies respiratoires.
Ce médicament doit être administré avec prudence en cas d'hyperthyroïdie, en cas d'infection cardiovasculaire, notamment cardiomyopathies obstructives, troubles coronariens, troubles du rythme, hypertension artérielle, et en cas de diabète sucré.
Surveillance de la kaliémie en cas de thérapeutiques hypokaliémiantes simultanées, en cas d'hypoxie ou chez les sujets chez qui le risque de survenue de torsades de pointe est majoré (QT long ou traitements susceptibles d'augmenter le QTc).

Grossesse et allaitement

En clinique, il existe actuellement un recul important, avec un nombre suffisant de grossesses documentées, pour que l'on puisse conclure à l'innocuité de la terbutaline pendant la grossesse.

En conséquence, elle peut être administrée en cas de grossesse mais une accélération du rythme cardiaque fœtal peut être observé parallèlement à la tachycardie maternelle ; il est exceptionnel de la voir persister à la naissance.
Les bêta-2 mimétiques passent dans le lait maternel.
La question de leur éventuelle activité tocolytique est posée.

En pratique

Il n'est pas nécessaire de diluer dans du sérum physiologique chez l'adulte.
Le produit est pulsé par un débit d'air ou d'oxygène de 6 à 8 l/mn pendant environ 10 à 15 minutes.
La dose entamée doit être utilisée dans les 24 heures.
Chez l'enfant en dessous de 20 kg, compléter avec du sérum physiologique afin d'obtenir un volume de 2 ml à nébuliser.
En utilisant des débits d'oxygène de l'ordre de 6 à 8 l/mn avec 2 ml de produit, la nébulisation dure une quinzaine de minutes au maximum. Au début de la crise d'asthme, 2 ou 3 nébulisations à raison d'une toutes les 20 minutes sont réalisées, puis selon l'effet du traitement 2 ou 3 sont refaites à 20 minutes d'intervalle, soit au maximum 6 nébulisations rapprochées.

Après selon l'état respiratoire, on espace avec une nébulisation toutes les 3 ou 4 heures pour certains, 4 à 6 heures pour les autres. Cela dépend de la sévérité de la crise.
Le masque pédiatrique est utilisé jusqu'à l'âge de trois ans et l'embout buccal au delà de 5 ans. Entre ces deux âges, le choix dépend de la coopération de l'enfant.

Conclusion du CNHIM

Comme salbutamol, la terbutaline par voie inhalée appartient à l'arsenal thérapeutique de base des asthmes aigus sévères où ils sont d'une grande utilité ; la terbutaline présente un avantage au niveau de la forme (présentation unitaire). Son indication peut être étendue à la prise en charge des autres bronchopneumopathies chroniques en exacerbation et des maladies obstructives bronchiques chroniques rebelles au traitement conventionnel.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Lin YZ, Hsieh KH, Chang LF et al. Tebutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children. Pediatr Allergy Immun 1996 ; **7** : 95-9.

2 - Poole PJ, Brodie SM, Stewwart JM et al. The effects of nebulised isotonic saline and terbutaline on breathlessness in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Aust N Z J Med 1998 ; **28** (3) : 322-6.

3 - Springer C, Sfahl E. Terbutaline given via Turbuhaler and in nebulised form in children with acute asthma. Am J Clin Resp 1996 ; **8** : 163-9.

Tableau IX : Terbutaline - Études cliniques dans le traitement de l'asthme

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Tebutaline nebulization and epinephrine injection in treating acute asthmatic children - 1996 (1).		
Objectif Comparer la tolérance et l'efficacité de la nébulisation de la terbutaline avec l'administration d'épinéphrine dans le traitement des exacerbations ***Méthodologie*** NR 99 enfants séparés en deux groupes équivalents ***Schéma thérapeutique*** - Groupe1 : terbutaline = 5 mg dans 2 ml de sérum physiologique (inhalation de 10 minutes) - Groupe 2 : épinéphrine = 0,01 ml/kg en sous-cutanée ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Asthme sévère ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - DEP - Critères cliniques de bases (identiques pour les 2 groupes) comparés à ceux 15 minutes après traitement	***Résultats*** - VEMS : supériorité apparente de l'épinéphrine - Rapport ventilation-perfusion : supériorité apparente de l'épinéphrine - Critères cliniques de bases : significativement améliorés dans les 2 groupes. ***Tolérance*** Il est rapporté beaucoup plus d'effets indésirables avec l'épinéphrine (pâleur, tremblement, céphalées, palpitations, nausées..). ***Conclusion de l'article*** Il semble préférable d'utiliser la terbutaline en première intention en raison des nombreux effets indésirables de l'épinéphrine (sous réserve de disposer d'un apport d'oxygène). Cependant l'épinéphrine en sous-cutanée peut-être utilisée en cas de crise grave avec enjeu du pronostic vital.
Terbutaline given via Turbuhaler and in nebulised form in children with acute asthma - 1996 (3).		
Objectif Comparer l'efficacité de la terbutaline administrée via un Turbuhaler ou via un nébuliseur ***Méthodologie*** Étude en double aveugle, randomisée, cross-over 12 enfants (7 à 12 ans) ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1: Turbuhaler terbutaline sulfate = 5 x 0,5 mg - Groupe 2 : Nébuliseur terbutaline = 5 mg ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Asthme sévère ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - États cliniques (sifflements inspiratoires et expiratoires) 15 et 55 minutes après traitement comparés avec l'états de base	***Résultats***. - Augmentation de VEMS : pas de différence significative entre les deux groupes - Diminution du score de l'état clinique : pas de différence significative entre les deux groupes Les enfants préfèrent la forme Turbuhaler (plus facile à administrer)

DEP : débit expiratoire de pointe
VEMS : volume expiratoire maximal seconde
NR : non renseigné

Tableau IX : Terbutaline - Études cliniques dans le traitement de l'asthme (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
The effects of nebulised isotonic saline and terbutaline on breathlessness in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - 1998 (4).		
Objectif Comparer l'efficacité de la terbutaline nébulisée versus sérum physiologique nébulisé sur les essoufflements de repos dans les BPCO ***Méthodologie*** Étude en double aveugle, randomisée, croisée 18 patients âge moyen: 71,1ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1: 3 doses de sérum physiologique nébulisé - Groupe 2 : 3 doses de terbutaline nébulisé (doses cumulative de 10mg) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** BPCO ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - Capacité vitale - Essoufflements mesurés par une échelle visuelle analogique	***Résultats*** - VEMS : . Groupe 1 : inchangé . Groupe 2 : augmentation significative - Essoufflements : amélioration dans les 2 groupes (sans différence significative) ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** Le sérum physiologique n'a aucun effet sur les fonctions pulmonaires mais réduits les essoufflements de repos chez les sujets présentant des maladies chroniques obstructives pulmonaires

BPCO : bronchopneumopathie obstructive
NR : non renseigné
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

DEUXIÈME PARTIE : MONOGRAPHIES (suite 1)

2. MÉDICAMENTS UTILISÉS HORS AMM DE FAÇON COURANTE

- **Antibiotiques : gentamicine, tobramycine, amikacine, polymyxine E, glycopeptide (vancomycine),**
- **Amphotéricine B**
- **Corticoïdes : bêtaméthasone, méthylprednisolone, dexaméthasone,**
- **Épinéphrine**
- **Méthacholine**
- **Mucolytiques : acétylcystéine, ambroxol, bromhexine, mesna**
- **Ribavirine**

Les médicaments utilisés dans le cadre de l'AMM contiennent des excipients, des additifs et une forme pharmaceutique adaptés à cette voie d'administration. Pour les médicaments ne possédant pas d'autorisation de mise sur le marché avec cette voie d'administration, il peut exister un risque, en particulier de bronchospasme sévère.
Pour éviter ce risque, il faut au minimum que le pH de la solution finale soit proche de 7,4 et que l'osmolarité soit proche de 300 mosm/l.
De plus, la présence de produits potentiellement dangereux, tels que divers agents conservateurs doit être proscrite (ex : méthylhydroxybenzoate, propylhydroxybenzoate, chlorbutol, chlorocrésol, chlorure de benzalkonium, EDTA, borate phényl mercurique, thiomersal, sulfites….). Les sulfites, en particulier, peuvent être à l'origine de réactions indésirables graves. De nombreux cas de réactions anaphylactiques ou asthmatiques apparues chez des personnes allergiques aux sulfites ont été publiés. De nombreux principes actifs utilisés en aérosolthérapie par nébulisation dans un cadre hors AMM contiennent des sulfites, il s'agit essentiellement de médicaments injectables : anesthésiques locaux (ex : lidocaïne), gentamicine, adrénaline, tobramycine…
Nombreuses sont les prescriptions concernant des médicaments dépourvus d'autorisation de mise sur le marché avec cette voie d'administration aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Parmi ces médicaments, on distingue ceux d'utilisation quotidienne, tels que les antibiotiques, les corticoïdes, les mucolytiques, l'amphotéricine B, la méthacholine, l'adrénaline, … d'une multitude d'autees utilisés par nébulisation de façon encore très expérimentale.

Antibiotiques : généralités

Le traitement antibiotique par aérosol est actuellement très utilisé mais devrait être réservé à un nombre restreint d'indications comme la mucoviscidose, la dilatation des bronches ou les pneumonies nosocomiales.
Dans la mucoviscidose, l'infection bronchique est une cause majeure de dégradation de l'état respiratoire et est responsable de 75 % des hospitalisations et 70 % des décès. L'installation d'une antibiothérapie régulière et adaptée permet l'amélioration de la survie.
Les infections à *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus* peuvent être, le plus souvent, traitées par voie orale.
Le *Pseudomonas aeruginosa* colonise 90% des patients atteints de mucoviscidose. Cette colonisation est d'abord intermittente avec des souches non muqueuses puis permanente avec des souches muqueuses résistantes aux antibiotiques: formation d'une matrice fibreuse ou " slime " qui entoure les bactéries et rend impossible l'action des antibiotiques (ex: aminosides et carbénicilline).
Le pronostic de la maladie est encore plus sévère et compromis lorsqu'il y a colonisation par *Burkholderia cepacia*. En effet, cet agent infectieux a une très grande résistance naturelle vis-à-vis d'un grand nombre d'antibiotiques tels que les aminosides, les bêta-lactamines, les polypeptides et une sensibilité inconstante vis-à-vis de la ceftazidime, de l'aztréonam et de l'imipénème.
Les traitements actifs contre *Pseudomonas aeruginosa* se font, le plus souvent, par la voie veineuse périphérique ou, lorsque les cures se répètent et que le capital veineux est altéré, par l'intermédiaire d'un cathéter central. La plupart des antibiotiques utilisés en intraveineux et actifs contre le bacille pyocyanique tels que les aminosides, les pénicillines et les céphalosporines, passent difficilement la barrière broncho-vasculaire. La prescription de fortes doses d'antibiotique par voie systémique est indispensable pour obtenir une concentration efficace au niveau bronchique.
L'utilisation d'antibiotiques par nébulisation semble être une solution intéressante en aigu dans le traitement curatif d'épisodes infectieux et en chronique pour prévenir ces épisodes infectieux liés à la colonisation par le *Pseudomonas aeruginosa*. Théoriquement, quand un antibiotique est inhalé, des concentrations locales efficaces peuvent être obtenues tout en évitant les effets indésirables éventuellement observés lors d'une administration intraveineuse.
Une administration efficace peut être compromise par un nébuliseur générant des particules de taille inadéquate, une réaction inattendue et indésirable des voies aériennes, une émergence de mutants résistants ou un coût trop important. Pour une activité optimale, le diamètre des particules nébulisées doit être compris entre 0,5 et 5 µm et, au mieux entre 1 et 3 µm. Les générateurs d'aérosol ultrasoniques dont le quartz oscille à une fréquence de 2MHz sont compatibles avec une telle granulométrie.
La configuration des voies aériennes est également un facteur important car une obstruction bronchique favorise le dépôt proximal des particules. Il est donc important d'insister sur la nécessité d'un bon drainage kinésithérapique avant l'inhalation, si besoin à l'aide d'un mucolytique. L'inhalation préalable d'un bronchodilatateur est également préconisée.
Les antibiotiques n'existent pas sous forme d'aérosols doseurs ou de poudre à inhaler. Il est éventuellement possible d'utiliser des solutions injectables pour lesquelles il est indispensable de vérifier le pH, l'osmolarité de la solution à nébuliser et l'absence de conservateurs non adaptés à cette voie d'administration (ex: conservateurs bronchoconstricteurs).
De nombreux antibiotiques peuvent être utilisés: aminosides, polypeptides, carboxypénicillines, ceftazidime, vancomycine… Une revue de la littérature va permettre d'évaluer la tolérance et l'efficacité de ces antibiotiques sur les fonctions pulmonaires, la densité bactérienne et la fréquence d'hospitalisation.

BIBLIOGRAPHIE

- Le Bourgeois M, Gérardin M, Munck A et al. Mucoviscidose: prise en charge antibiotique. Presse médicale 1997; **26** (15) : 727-32.

- Littlewood JM, Smye SW, Cunliffe H. Aerosol antibiotic treatment in cystic fibrosis. Archives of Disease in Chilhood 1993 ; **68** : 788-92.

- Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME et al. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. Eur Resp J 1995; 8(9): 1594-604.

- Mallet JP, Diot P, Lemarié E. La voie inhalée pour l'administration de médicaments à visée systémique. Rev Mal Resp 1997; **14** : 257-68.

- Mukhopadhyay S, Singh M, Cater JI et al. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis : a meta-analysis of benefits and risk. Thorax 1996 ; **51** : 304-8.

- Pascal S, Diot E, Lemarié E. Antibiothérapie en aérosol. Rev Mal Resp 1992 ; **9** (2) : 145-53.

Antibiotiques : aminosides

L'intérêt de l'administration par aérosol est la délivrance pulmonaire de quantités importantes d'antibiotiques en maintenant des concentrations sériques faibles. Ceci paraît particulièrement intéressant pour les antibiotiques à faible index thérapeutique et bactéricidie concentration-dépendante, et donc en premier lieu pour les aminosides.
Les aminosides sont très actifs contre le *Pseudomonas aeruginosa* mais administrés par voie parentérale, la pénétration bronchique est faible. Il est nécessaire, pour obtenir des concentrations suffisantes, d'administrer des doses très élevées qui favorisent l'apparition d'effets indésirables avec notamment un risque important de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

1. Gentamicine

DCI	Gentamicine
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Aminoside
ATC :	J01GB03
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités injectables correspondantess
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectabl***e.

- ***Dosages*** : 10, 40, 80 et 160 mg.

- ***Excipients*** : Eau pour préparations injectables, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, *disulfite de sodium*, édétate de sodium
pH : 3,5 à 5,5

Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP des spécialités correspondantes

- Spectre antibactérien :

Staphylocoques méthi-S,
H. influenzae,
Campylobacter,
E. coli,
Salmonella,
P. mirabilis,
M. morganii,
K. oxytoca,
L. monocytogenes,
B.catarrhalis,
Pasteurella,
Shigella,
Citrobacter diversus,
P. vulgaris,
K. pneumoniae,
Yersinia

Pharmacocinétique (voie inhalée)

La déposition quantitative de gentamicine nébulisée chez 6 patients atteints de mucoviscidose (3) a été étudiée (dose contenue dans le nébuliseur = 160 mg, la taille des particules d'aérosol = 1,1 µm).
En moyenne, 7,69 % de la dose de gentamicine placée dans le nébuliseur parvient au niveau pulmonaire.
Le pic de concentration obtenu au niveau des sécrétions bronchiques est en moyenne de 376,6 µg/ml ; les concentrations sériques sont indétectables chez tous les patients.

Il existe une relation inverse entre le rapport C/P et le FEV1 (C = Déposition centrale ; P = Déposition périphérique)

Il existe une relation gaussienne entre la dose déposée et le nombre de ventilations par minute.

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité clinique de la gentamicine nébulisée est controversée.
Quelques auteurs ont montré que la nébulisation de gentamicine présentait un intérêt dans certaines pathologies.

Cf Tableau X (4, 5, 6)

Infections bronchiques

- ***Efficacité bactériologique***

En 1970 ont été décrits 2 cas (7) pour lesquels la gentamicine inhalée s'est montrée bactériologiquement efficace.
Le premier a concerné un enfant de 5 ans, atteint de mucoviscidose et infecté par *Escherichia coli* et *Klesiella*. Après 2 mois de gentamicine inhalée par nébulisation, tous les germes pathogènes ont été éliminés.
Dans l'autre cas, un enfant de 7 mois - trachéotomisé (en raison d'une hernie diaphragmatique congénitale) - porteur de *Pseudomonas aeruginosa* a reçu de la carbénicilline et de la gentamicine en intramusculaire pendant 5 jours. Cette thérapie ayant échoué, il a reçu des aérosols de gentamicine pendant 12 jours. Le bacille a alors été éradiqué.

- ***Cas des grands brûlés***

Chez les grands brûlés, les lésions respiratoires augmenteraient le taux de mortalité, soit de façon précoce par développement d'un œdème pulmonaire, soit plus tardivement par développement d'une pneumonie à bacille à Gram négatif. Les résultats de l'essai ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo concernant la mortalité, le moment du décès et les complications pulmonaires et septiques (cf Tableau ci après).

Hypersécrétion de mucus

Une étude récente (6) a montré que la nébulisation de gentamicine permet de réduire la sécrétion de mucus et l'activité des polynucléaires neutrophiles présents dans les voies aériennes de patients atteints de bronchectasie avec hypersécrétion de mucus (Tableau ci après).

Mucoviscidose

Une étude contrôlée par *placebo* (2), a montré l'efficacité de la gentamicine nébulisée (80 mg), associée à de la carbénicilline (1 g) deux fois par jour pendant 6 mois, chez des patients atteints de mucoviscidose.
Les paramètres fonctionnels pulmonaires se sont significativement améliorés et le nombre d'admissions à l'hôpital diminué dans le groupe traité comparé au groupe *placebo* (sérum physiologique).

D'autres auteurs n'ont pas retrouvé que la gentamicine inhalée apportait ces bénéfices clinique (4)

Conclusion

La divergence des résultats obtenus concernant les bénéfices apportés par la nébulisation de gentamicine pourrait en partie s'expliquer par de mauvaises conditions opératoires ou par l'utilisation d'un générateur d'aérosol inadapté générant des particules dont la granulométrie ne permettrait pas d'atteindre le site de l'infection. La quantité de principe actif atteignant ainsi le site de l'infection serait alors insuffisante

Des travaux (9), ont suggéré que pour obtenir une délivrance médicamenteuse optimale, 4 ml de solution de gentamicine, soit 160 mg, doivent être placés dans le nébuliseur et le flux d'air comprimé doit être de 10 à 12 l/min.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique : néphrotoxicité, ototoxicité, réactions allergiques mineures...

Voie inhalée

La gentamicine par voie inhalée est généralement bien tolérée (1).
Cependant, il a été rapporté l'apparition de réactions obstructives après inhalation de gentamicine chez les sujets asthmatiques.

Étant donné que ces réactions surviennent également lorsque les excipients sont administrés seuls, les auteurs ont suggéré que ces réactions étaient dues aux effets irritants de ces derniers.

La survenue d'une bronchoconstriction sévère, immédiatement à la suite d'une première inhalation de gentamicine, a été observé chez un sujet adulte bronchiectasique infecté par *Pseudomonas aeruginosa* (8). Cette réaction pourrait être due à la gentamicine elle-même ou aux propriétés physiques de la solution ou encore aux conservateurs présents dans la forme commerciale.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations
Infections à bacilles Gram négatif définis comme sensibles

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Bêta-lactamines, acide clavulanique, furosémide, héparine, bicarbonate de sodium, et solutions pour nutrition parentérale. La gentamicine ne doit être mélangée avec aucun autre médicament.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la gentamicine par voie inhalée n'est pas validée.
Bien que très largement prescrite par voie inhalée, la revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.

De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.
Cependant, son efficacité concernant l'éradication des bactéries semble admise par un grand nombre de cliniciens alors que son bénéfice clinique reste très discuté.
Son utilisation est courante dans certaines pathologies comme par exemple la mucoviscidose où elle représente un potentiel intéressant du fait de son faible coût et de sa grande activité sur le Staphylocoque doré et le bacille pyocyanique (mais fréquentes résistances).
La gentamicine par voie inhalée est généralement bien tolérée et les accidents qui surviennent semblent être dus, plus aux excipients contenus dans la forme pharmaceutique (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, disulfite de sodium), qu'au principe actif lui-même.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Dally MB, Kurrle S, Breslin AB. Ventilatory effects of aerosol gentamicin. Thorax 1978 ; **33** (1) : 54-6.

2 - Hodson ME, Penketh ARL, Batten IC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981 ; 1137-39.

3 - Ilowite JS, Gorvoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. Am Rev of Resp Dis 1987 ; **136** (6) : 1445-9.

4 - Kun P, Landau LI, Phelan PD. Nebulized gentamycin in children and adolescents with cystic fibrosis. Aust Paed J 1984 ; **20** (1) : 43-5.

5 - Levine BA, Petroff PA, Slade CL et al. Prospective trials of dexamethsone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient. J Trauma 1978 ; **18** (3) : 188-93.

6 - Lin HC, Cheng HF, Wang CH et al. Inhaled gentamicin reduces neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. Am J Resp & Crit Care Med 1997 ; **155** (6) : 2024-9.

7 - Marsden HB, Hyde WA. Gentamicin in childhood infections. Curr Ther Res 1970 ; **12** : 353-62.

8 - Melani AS, Di Gregorio A. Acute respiratory failure due to gentamicin aerosolization. Monaldi Archives for Chest Disease 1998 ; **53** (3) : 274-6.

Tableau X : Gentamicine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Prospective trials of dexamethsone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient 1978 (5).		
Objectif Évaluer l'efficacité des corticoïdes et de la gentamicine inhalée dans le traitement des infections bronchiques chez les grand brûlés ***Méthodologie*** Étude prospective randomisée 60 patients ***Schéma thérapeutique*** - dexaméthasone ou sérum physiologique (*placebo)* (n = 30) pendant 3 jours - gentamicine par voie inhalée ou *placebo* (n = 30) pendant 10 jours ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Grands brûlés ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Mortalité - Délai de mortalité - Complications pulmonaires - Complications septiques - Fonctions pulmonaires	***Résultats*** - Mortalité, complications pulmonaires et fonctions pulmonaires : pas de différences entre le groupe *placebo* et le groupe traité par corticoïdes - Mortalité, délai de mortalitéet complications pulmonaires et septiques : pas de différences entre le groupe *placebo* et le groupe traité par gentamicine inhalée ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'aticle*** La gentamicine semble inefficace dans la prévention des pneumonies à Gram négatif entraînant une augmentation de la mortalité chez les grands brûlés.
Nebulized gentamycin in children and adolescents with cystic fibrosis - 1984 (4).		
Objectif Déterminer les bénéfices des aérosols de gentamicine chez des enfants ou adolescents atteints de mucoviscidose ***Méthodologie*** Type d'étude : non renseigné 29 enfants ou adolescents ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe traité gentamicine inhalée 20 mg 20 mg 2 fois par jour - Groupe *placebo* sérum physiologique ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Nombre de jour d'hospitalisation - Signes cliniques	***Résultats*** - Nombre de jour d'hospitalisation : pas de différence significative - Signes cliniques : pas de différence significative Pour les sujets présentant du *P. aeruginos*a dans les sécrétions bronchiques traités par la gentamicine inhalée, la détérioration des fonctions pulmonaires observée sur une période de 2 ans est significativement moins importante. ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** L'administration de gentamicine 20 mg 2 fois par jour semble présenter un bénéfice sur la détérioration à long terme des fonctions pulmonaires Cependant, elle n'apporte aucun bénéfice clinique.

NR : non renseigné

Tableau X : Gentamicine nébulisée - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Inhaled gentamicin reduces neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis - 1997 (6)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Objectif Évaluer l'efficacité de la gentamicine inhalée chez des patients atteints de bronchectasies avec hypersécrétion de mucus. ***Méthodologie*** Étude randomisée en double aveugle 26 patients d'âge moyen 62,6 ans ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe 1 (n = 15) gentamicine inhalée 40 mg dilué dans 3 ml de NaCl 0,45 % (pH=4,12 ; osmolarité = 201) - Groupe 2 (n = 11) NaCl 0,45 % (pH = 4,9 ; osmolarité = 147) 2 fois par jour pendant 3 jours ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Bronchectasie avec hypersécrétion de mucus ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Taux de myéloperoxidase dans les sécrétions bronchiques - Quantité de sécrétion quotidienne - Densité bactérienne - Score de Borg	***Résultats*** - Taux de myéloperoxidase dans les sécrétions bronchiques : . gentamicine inhalée : diminution significative de 0,22 à 0,1 4U/g (r = 0,61 ; p < 0,01) . *placebo* : 0,23 à 0,17U/g en moyenne (non significatif) - Quantité de sécrétion quotidienne : . gentamicine inhalée : diminution significative de 94,6 à 58,1 ml (p < 0,01) . *placebo* : augmentation significative de 78,6 à 120,5 ml en moyenne (p < 0,05) - Densité bactérienne : . gentamicine inhalée : diminution significative de 2,2 à 1,2 (p < 0,05) . *placebo* : augmentation significative - Score de Borg : amélioration uniquement dans le groupe traité (p < 0,05) ***Tolérance*** : NR

Conclusion de l'article
La gentamicine est efficace pour diminuer l'hypersécrétion bronchique et l'inflammation présentes dans les bronchectasies. Amélioration clinique.

NR : non renseigné Score de Borg : indicateur de l'essoufflement

2. Tobramycine

DCI	Tobramycine
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Aminoside
ATC :	J01GB01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectabl***e.

- ***Dosages*** : 25 et 75mg.

- ***Excipients*** : Eau pour préparations injectables, édétate disodique, *métabisulfite de sodium*, phénol.
pH : 3,5 à 7.

Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP des spécialités correspondantes

- Spectre antibactérien :
Staphylocoques méthi-S,
H. influenzae,
Campylobacter,
E. coli,
L. monocytogenes,
B.catarrhalis,
Pasteurella,
Shigella,
Salmonella,
P. mirabilis,
M. morganii,
K. oxytoca,
P. aeruginosa
Citrobacter diversus,
P. vulgaris,
K. pneumoniae,
Yersinia

Pharmacocinétique (voie inhalée)

Bien que les concentrations pulmonaires obtenues après inhalation de 300 mg de tobramycine soient élevées (3), le passage systémique est faible sinon inexistant (3, 10).

Ces concentrations bronchiques élevées de tobramycine (1) peuvent être obtenues aussi bien à l'aide de générateurs pneumatiques (Sidestream et Pari LC) que de générateurs ultrasoniques (Ultraneb 99/100), mais elles sont supérieures lorsque le choix se porte sur ces derniers.

ÉTUDES CLINIQUES

La tobramycine nébulisée est, essentiellement, utilisée dans le traitement de la mucoviscidose mais a également été essayée dans le traitement des pneumonies sévères.

Cf Tableau XI (6, 7, 8, 9, 10, 11)

La nébulisation de tobramycine, 100 mg toutes les 8 heures, chez un patient de 68 ans atteint d'une pneumonie à Pseudomonas aeruginosa résistant aux aminosides et à la ticarcilline administrés par voie parentérale. Le patient a répondu positivement au traitement (4).

Mucoviscidose

L'administration par nébulisation de la tobramycine chez les patients atteints de mucoviscidose est fréquente. Les premiers résultats aux États-Unis (6, 7) montrent un bénéfice non négligeable chez les patients colonisés par le pseudomonas aeruginosa, avec un gain moyen d'environ 10 % de la VEMS en fi d'administration, lors de cures séquentielles de 28 jours.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique : néphrotoxicité, ototoxicité, réactions allergiques mineures, rarement élévation des transaminases, de la bilirubine sérique, anémie, granulocytopénie, thrombopénie, fièvre, nausées, céphalées, vomissements...

Voie inhalée

* ***Tolérance générale***
La tobramycine inhalée est généralement bien tolérée (2, 6, 8, 9, 10).
Au cours des nombreuses études effectuées, aucun cas de néphrotoxicité et d'ototoxicité n'a été déclaré.

* ***Obstruction bronchique***
Au cours d'une étude réalisée chez 12 patients atteints de mucoviscidose, une diminution significative des fonctions pulmonaires, a été constatée immédiatement ou 2 minutes après l'inhalation de tobramycine (5).
Cette obstruction bronchique est également observée après inhalation de chlorure de sodium isotonique.
Les auteurs ont proposé de nébuliser, en association avec la tobramycine, des bronchodilatateurs, afin de réduire l'obstruction des voies aériennes.

* ***Résistance bactérienne***
L'apparition de souches résistantes à la tobramycine reste un problème important.

- L'apparition de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes, non corrélée à une détérioration de l'état clinique, a été relevé chez 5/18 patients après un traitement inhalé de 10 à 21 mois (9).
- Lors d'une autre étude (9), l'émergence de bactéries résistantes s'est révélée relativement importante au cours de l'étude effectuée (cf Tableau ci-après)
Toutefois, il n'y a pas de différence concernant la fréquence de l'émergence de mutants résistants pendant l'inhalation de tobramycine et l'inhalation du *placebo*.
- Cette résistance semble transitoire (8) (cf Tableau ci après).

Remarque : il existe, depuis peu, une forme pharmaceutique pour aérosol de tobramycine exempte de sulfites.
Ce médicament est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de TOBI®, et ne bénéficie pas d'AMM en France. Néanmoins, de façon à le rendre disponible en France avant sa mise sur le marché, une Autorisation Temporaire d'Utilisation peut être accordée à titre exceptionnel par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).
TOBI, est indiqué dans le traitement de patients atteints de mucoviscidose avec identification du *Pseudomonas aeruginosa* (cf en annexes RCP disponible aux Etats-Unis).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations
Infections à bacilles à Gram négatif définis comme sensibles

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Solutions stables 48 heures à température ambiante.

Un trouble se produit avec les solutions contenant de l'éthanol.

Incompatibilités physiques avec l'héparine et physiques et chimiques avec les bêta-lactamines.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la tobramycine par voie inhalée n'est pas encore validée en France.
Cependant, son efficacité semble admise par la majorité des cliniciens.
Les études présentées semblent unanimes concernant les bénéfices de l'administration par nébulisation de la tobramycine: augmentation du poids des patients, amélioration des fonctions respiratoires, diminution du nombre d'hospitalisation, diminution de la densité bactérienne des sécrétions bronchiques, voire même négativation des cultures. Par contre, les avis divergent quant aux bénéfices cliniques qu'elle peut apporter. La préoccupation des auteurs provient du développement des résistances bactériennes, même transitoire, vis à vis de cet aminoside. La tobramycine par voie inhalée est généralement bien tolérée et les accidents qui surviennent semblent être dus plus aux excipients contenus dans la forme pharmaceutique (métabisulfite de sodium) qu'au principe actif lui-même.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Eisenberg JD, Pepe Mwilliams-Warren J, Vasiliev M et al. A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet and ultrasonic nebulizer systems. Chest 1997 ; **11** (4) : 955-62.

2 - Gappa M, Steinkamp G, Tummler B et al. Long-term tobramycin aerosol therapy of chronic Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Scand J Gastroent 1988 ; **143** (suppl) : 74-6.

3 - LeConte P, Potel G, Peltier P et al. Lung distribution and pharmacokinetics of aerosolized tobramycin. Am Rev of Resp Dis 1993 ; **147** (5) : 1279-82.

4 - McCall CY, Spruill WJ, Wade WE. The use of aerosolized tobramycin in the treatment of a resistant pseudomonal pneumonitis. Therapeutic Drug Monitoring 1989 ; **11** (6) : 692-5.

5 - Nikolaizik WH, Jenni-Galovic V, Schoni MH. Bronchial constriction after nebulized tobramycin preparations and saline in patients with cystic fibrosis. Eur J Ped 1996 ; **155** (7) : 608-11.

6 - Ramsey B, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Eng J Med 1993 ; **328** : 1740-6.

7 - Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM et al. Intermittent administration of inhaled tobramycine in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group. N Eng J Med 1999 ; **340** (1) : 23-30.

8 - Smith AL, Ramsey BW, Hedges DL et al. Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis. Ped Pulm 1989 ; **7** (4) : 265-71.

9 - Steinkamp G, Tummler B, Gappa M et al. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. Ped Pulm 1989 ; **6** (2): 91-8.

10 - Stephens D, Garey N, Isles A et al. Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in childern with cystic fibrosis. Ped Inf Dis 1983 ; **2** (3) : 209-11.

11 - Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis. Ped Pulm 1998 ; **25** (2) : 88-92.

Tableau XI : Tobramycine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Efficacy of inhaled tobramycin in the treatment of pulmonary exacerbations in childern with cystic fibrosis. - 1983 (10).		
Objectif Comparer ticarcilline IV et tobramycine IV + tobramycine inhalée dans les aggravations pulmonaires aiguës des patients atteints de mucoviscidose ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 28 patients ***Schéma thérapeutique*** - 12 patients : ticarcilline IV (300 mg/kg/jour) + tobramycine IV (10 mg/kg/jour - 16 patients même traitement IV + tobramycine par voie inhalée (80 mg 3/j) ***Durée moyenne*** : NR	***Inclusion*** Aggravations pulmonaires aiguës des patients atteints de mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - État clinique - Fonctions pulmonaires - Éradication temporaire du *P. aeruginosa* - Effets indésirables	***Résultats*** - État clinique et fonctions pulmonaires : amélioration dans les 2 groupes - Éradication temporaire du *P. aeruginosa* le traitement IV associé à un traitement inhalé a permis une éradication temporaire chez 63 % des patients contre 25 % dans le groupe traité par voie IV uniquement (p = 0,03) ***Tolérance*** Pas de toxicité rénale et d'élévation des concentrations sériques de tobramycine dans le groupe traité par tobramycine inhalée et IV. ***Conclusion de l'article*** L'éradication du bacille pyocyanique n'est pas corrélée avec une amélioration de l'état clinique.
Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis - 1989 (9).		
Objectif Évaluer l'efficacité et de la tolérance de la tobramycine administrée à long terme par nébulisation dans le traitement des infections ou colonisation à *P. aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 14 patients âgés de 8 à 19 ans ***Schéma thérapeutique*** tobramycine nébulisée par un générateur pneumatique 80 mg 2 fois par jour après une séance de kinésithérapie. ***Durée moyenne du traitement*** : 20 mois.	***Inclusion*** Infections ou colonisation à *P. aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Poids des patients - Fréquence d'hospitalisation - Titre sérique d'anticorps anti-Pseudomonas - CVF	***Résultats*** après 1 an : - Poids des patient : augmentation de 2,9 % - Fréquence d'hospitalisation : diminution de 2 à 1,3 par patient - Titre sérique d'anticorps anti-Pseudomonas : diminution chez 8 patients Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients modérément malades. ***Tolérance*** Pas de néphrotoxicité ou d'ototoxicité. Apparition de résistance bactérienne transitoire, non associée à une détérioration de l'état clinique, chez 5 patients après traitement inhalé de 10 à 21 mois.
	Conclusion de l'article Cette étude montre l'efficacité et la tolérance d'une thérapie inhalée de tobramycine à long terme. Des études en double aveugle avec un nombre de patients plus important sont nécessaires pour confirmer ces résultats	

NR : non renseigné CVF : Capacité vitale forcée

Tableau XI : Tobramycine nébulisée - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Safety of aerosol tobramycin administration for 3 months to patients with cystic fibrosis - 1989 (8).

Objectif
Déterminer la toxicité potentielle d'aérosols prolongés de tobramycine dans la mucoviscidose.

Méthodologie
Type d'étude : NR
22 patients

Schéma thérapeutique
Inhalation de tobramycine 600 mg, 3 fois par jour, pendant 12 semaines

Durée : NR

Inclusion
Mucoviscidose

Exclusion
NR

Évaluation
- Fonctions pulmonaires
- Densité bactérienne des sécrétions bronchiques
- Résistance au pyocyanique
- Effets indésirables

Résultats
- *Fonctions pulmonaires* : amélioration significative ($p < 0,05$) chez tous les patients pendant le 1er mois (augmentation moyenne du VEMS et du CVF de 18 et 11% respectivement) ; retour aux valeurs de base à la fin des 12 semaines de traitement*.

- Densité bactérienne des sécrétions bronchiques :
. diminution initiale de 10^7 à 10^4 cfu/mg après 2 semaines de traitement
. puis la densité reste significativement inférieure à sa valeur initiale.

- Parallèlement à cette diminution de la densité bactérienne, une réduction de la fréquence des toux, une augmentation de poids et une diminution de la production de sécrétions sont observées

- Une augmentation du poids des patients a également été observée.

Tolérance
- Néphro et ototoxicité : pas de cas.

- Résistance au pyocyanique : 73 % des patients présentent des souches de Pseudomonas devenues résistantes à la tobramycine au cours du traitement ; elles redeviennent sensibles 1 an après la fin du traitement.

Conclusion de l'article
Trois doses quotidiennes de tobramycine en aérosol administrées pendant 3 mois ne sont pas associées à une néphro- ou une ototoxicité mais il peut y avoir émergence transitoire de souches de *P. aeruginosa* résistantes à la tobramycine.

* cette diminution d'efficacité pourrait être le fait d'une diminution de la compliance au traitement ou d'une augmentation des résistances.

NR : non renseigné CVF : Capacité vitale forcée
VEMS : Ventilation expiratoire maximal seconde

Tableau XI : Tobramycine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis - 1993 (6).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de la tobramycine inhalée chez les patients atteints de mucoviscidose et infectés par *P. aeruginosa.* ***Méthodologie*** Étude croisée randomisée 71 patients ***Schéma thérapeutique*** Groupe 1 (36 patients): 600 mg de tobramycine nébulisée par un appareil ultrasonique pendant 28 jours puis sérum physiologique pendant 28 jours Vice-versa pour le groupe 2 regroupant 35 patients. Tous les patients ont reçu 2 doses de métaproterénol 15 minutes avant chaque administration de tobramycine ou de placebo. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Patients atteints de mucoviscidose avec un état pulmonaire stable et infectés par *P. aeruginosa* ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Fonctions pulmonaires (VEMS, CVF, DEP) - Densité bactérienne des sécrétions bronchiques	***Résultats*** 66 patients ont terminé l'étude. - Fonctions pulmonaires (par rapport au *placebo*) Pendant les 28 premiers jours le traitement par la tobramycine : . VEMS : + 9,7 % ($p < 0,001$) . FVC : + 6,2 % ($p = 0,014$) . DEP : + 13 % ($p < 0,001$) - Densité bactérienne des sécrétions bronchiques : diminution d'un facteur 100 au cours des périodes de traitement par la tobramycine ($p < 0,001$) - La fréquence d'émergence de souches résistantes à la tobramycine de bacille pyocyanique est identique lors de l'administration de tobramycine et de placebo . 10/71 patients (14 %) de souches de *Pseudomonas aeruginosa* résistantes à la tobramycine, . 3/71 patients (4%) de *P. cepacia* développement . 10/71 (14 %) de *P. maltophilia*. Au total, 23 patients sur 71, soit 32 %, ont développé une bactérie résistante à la tobramycine. ***Tolérance*** - Aucun cas de néphro et ototoxicité. ***Conclusion*** L'administration par nébulisation de tobramycine à fortes doses pendant une courte durée chez les patients atteints de mucoviscidose avec un état clinique stable représente un traitement efficace et bien toléré pour les infections endobronchiques à *P. aeruginosa*.

NR : non renseigné
CVF : Capacité vitale forcée
VEMS : Ventilation expiratoire maximal seconde

Tableau XI : Tobramycine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis - 1998 (11).		
Objectif Évaluation de l'efficacité d'un traitement inhalé précoce de tobramycine dans la prévention des infections bronchiques chez les patients atteints de mucoviscidose. ***Méthodologie*** Étude prospective, randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée par *placebo* 22 patients ***Schéma thérapeutique*** Très rapidement après une colonisation par *P. aeruginosa*, mise en place d'un traitement : 80 mg de tobramycine ou de placebo par nébulisation, 2 fois par jour pendant 12 mois ***Durée moyenne*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Éradication de *P. aeruginosa* - Paramètres mesurant les fonctions respiratoires et marqueurs de l'inflammation	***Résultats*** - Éradication de *P. aeruginosa* des voies aériennes : plus rapide dans le groupe traité par tobramycine comparé au groupe traité par placebo ($p < 0,05$). - Paramètres mesurant les fonctions respiratoires et marqueurs de l'inflammation : pas de changement dans les 2 groupes. ***Tolérance*** : NR ***Conclusion*** Le traitement précoce de tobramycine par nébulisation pourrait prévenir et/ou retarder l'apparition d'infections pulmonaires à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.
Intermittent administration of inhaled tobramycine in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group - 1999 (7).		
Objectif Évaluer l'efficacité d'une administration intermittente de tobramycine inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose infectés par *P. aeruginosa*. ***Méthodologie*** Étude multicentrique en double aveugle contre *placebo,* randomisée 520 patients d'âge moyen 21 ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 : tobramycine par voie nébulisée = 300 mg - Groupe *placebo* 2 fois par jour pendant 4 semaines puis arrêt du traitement pendant 4 semaines, puis reprise du traitement. ***Durée totale*** : 24 semaines (3 cycles)	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - Nombre d'hospitalisation - Densité bactérienne de P. aeruginosa des sécrétions bronchiques - Effets indésirables NR : non renseigné VEMS : Ventilation expiratoire maximal seconde	***Résultats*** - VEMS1 à la 20ème semaine : . tobramycine : augmentation de + 10 % . *placebo* : – 2 %; $p < 0,001$ - Nombre d'hospitalisation : 26 % en moins dans le groupetobramycine comparé au groupe *placebo* - Densité bactérienne de *P. aeruginosa* diminution significative ($p < 0,001$) dans le groupe tobramycine. ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** L'administration intermittente de tobramycine est bien tolérée, améliore les fonctions pulmonaires, diminue la densité bactérienne (bacille pyocyanique) et diminue le nombre d'hospitalisations.

3. Amikacine

DCI	Amikacine
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Aminoside
ATC :	J01GB06
EphMRA :	*en cours*
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable*** (Poudre pour usage parentéral)
- ***Dosages*** : 50, 250, 500 et 1000 mg
- ***Excipients*** : Eau pour préparations injectables
pH : 6 à 7,5.

Conservation de la spécialité

Après reconstitution, la solution finale est stable 24 heures à température ambiante et 10 jours à + 4°C.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP des spécialités correspondantes

- Spectre antibactérien :

Staphylocoques méthi-S,
H. influenzae,
Campylobacter,
E. coli,
Salmonella,
L. monocytogenes,
B.catarrhalis,
Pasteurella,
Shigella,
Citrobacter diversus,
P. mirabilis,
M. morganii,
Yersinia,
Nocardia,
Providencia rettgeri
P. vulgaris,
K. oxytoca,
Providencia stuartii,
E. aerogenes,

Pharmacocinétique voie inhalée:

pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Bien que l'amikacine soit fréquemment administrée par nébulisation en milieu hospitalier, très peu de références bibliographiques ont été retrouvées à ce sujet.

Cf Tableau XII (1, 2)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique : néphrotoxicité, ototoxicité, réactions allergiques mineures...

Voie inhalée : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations
Infections à bacilles Gram – définis comme sensibles

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités
- Après reconstitution, la solution finale est stable 24 heures à température ambiante et 10 jours à + 4°C.

Incompatibilités : bêta-lactamines, , aminophylline, amphotéricine, chlorothiazide, déxaméthasone, érythromycine, héparine, phénytoïne, tétracyclines, warfarine, vitamines B et C, chlorure de potassium, thiopentone

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'amikacine par voie inhalée n'est pas validée. Bien que très largement prescrite par voie inhalée, la revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.
De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif. Si son efficacité clinique n'a pas encore été démontrée, ses bénéfices, concernant la diminution du syndrome inflammatoire et de la densité bactérienne des sécrétions bronchiques, voire même la négativation des cultures, semblent admis par la majorité des cliniciens.
Son intérêt par rapport à un traitement systémique résiderait en une meilleure tolérance, ceci d'autant plus que la forme commercialisée en France est exempte de tout conservateur toxique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR et al. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. Crit Care Med 1998 ; **26** (1) : 31-9.

2 - Schaad UB, Wedgwood-Krucko J, Suter S et al. Efficacity of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis. J Ped 1987 ; **111** (4) : 599-605.

Tableau XII : Amikacine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Efficacity of inhaled amikacin as adjunct to intravenous combination therapy (ceftazidime and amikacin) in cystic fibrosis - 1987 (2).

Objectif
Évaluerl'efficacité de l'amikacine inhalée dans le traitement des exacerbations aiguës des symptômes pulmonaires de la mucoviscidose associée à un isolement de *P aeruginosa*

Méthodologie
87 patients

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 (n = 44)
. Ceftazidime en IV : 250 mg/kg/jour
. + amikacine en IV : 33 mg/kg/jour
versus
- Groupe 2 (n = 43)
. Ceftazidime en IV : 250 mg/kg/jour
. + amikacine en IV : 33 mg/kg/jour
- + amikacine nébulisée : 100 mg 2 fois par jour

Durée de l'étude : 2 semaines

Inclusion
Patients atteints de mucoviscidose hospitalisés pour une exacerbation aiguë des symptômes pulmonaires associée à un isolement de bacille *P aeruginosa*

Les 2 groupes retenus sont comparable en ce qui concerne l'âge, le sexe et le score clinique.

Exclusion
NR

Évaluation
- Éradication de *P. aeruginosa* des sécrétions bronchiques
- Paramètres mesurant les fonctions respiratoires et marqueurs de l'inflammation
- État clinique et des fonctions pulmonaires

Résultats
- Éradication de *P. aeruginosa* des sécrétions bronchique
. Groupe 1 : 41 %
. Groupe 2 : 70 % ($p < 0,02$)

Cette suppression du bacille pyocyanique des cultures de sécrétions bronchiques est à corréler avec la concentration d'amikacine dans ces sécrétions bronchiques.

Après 4 à 6 semaines, la plupart des patients sont recolonisés par le pyocyanique

- État clinique et des fonctions pulmonaires : amélioration similaire dans les 2 groupes

Tolérance
Aucune toxicité sévère et aucun effet indésirable n'a été observé au cours de cette étude.

Conclusion
Chez les patients atteints de mucoviscidose, l'addition d'amikacine inhalée au traitement antibiotique IV n'apporte pas de bénéfices cliniques mais permet d'éradiquer temporairement le bacille pyocyanique des sécrétions bronchiques.

Tableau XII : Amikacine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response - 1998 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'administration d'antibiotiques directement dans le tractus respiratoire inférieur chez les patients ventilés mécaniquement et définir les réponses cliniques possibles de ces agents. ***Méthodologie*** Étude prospective 6 patients ***Schéma thérapeutique*** 9 séries de traitement consistant - en la nébulisation de gentamicine (80 mg) toutes les 8 heures - ou en la nébulisation d'amikacine (400 mg) toutes les 8 heures, - pendant 14 à 21 jours. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - 6 patients stables cliniquement trachéotomisés, colonisés par des bacilles Gram négatif et produisant des sécrétions trachéobronchiques purulentes ($> 10^6$ neutrophiles/g) - Suivis pendant 8 mois au cours desquels ils ont reçu 9 séries de traitement inhalé. ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Concentrations sériques - Volume des sécrétions bronchiques - Éradication bactérienne - Concentrations d'IL-1ß - Concentrations de TNF-α - Concentrations de siCAM-1 Les sécrétions purulentes produites ont été recueillis quotidiennement.	***Résultats*** - 21,9 ± 7,15% de la dose de charge du nébuliseur est parvenue jusqu'aux poumons. - Les concentrations sériques étaient indétectables sauf chez un patient atteint d'insuffisance rénale. - Volume des sécrétions bronchiques : réduction significative ($p = 0,02$) - Éradication bactérienne dans les cultures de : *Pseudomonas, Serratia marcescens et Enterobacter aerogenes* - Concentrations d'IL-1ß : diminution corrélée avec celles des macrophages ($p = 0,002$), des neutrophiles ($p < 0,004$) et des lymphocytes ($p = 0,05$) - Concentrations de TNF-α : corrélée avec le nombre de lymphocytes ($p = 0,013$) et de neutrophiles ($p = 0,033$) ainsi qu'avec la concentration d'IL-1ß ($p = 0,011$) - Concentrations de siCAM-1 : augmentation ($p < 0,001$) au cours du traitement avant de retourner à leur valeur de base. ***Tolérance*** NR ***Conclusion*** Le traitement inhalé a permis de réduire significativement le volume des sécrétions bronchiques avec amélioration du score clinique et diminution de l'inflammation des voies aériennes. Tous les patients sont restés stables malgré une réaction inflammatoire locale importante. L'efficacité sur des patients critiques reste à déterminer.

NR : non renseigné

Antibiotiques : polymixine E = colistine

DCI	Colistiméthate sodique (Polymyxine E)
Nom déposé	COLIMYCINE® solution injectable
Laboratoire	Bellon Groupe Rhône-Poulenc Rorer
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antibiotique polypeptidique
ATC :	J01XB01
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable*** (Poudre pour usage parentéral)
- ***Dosages*** : 500 000UI (40mg) et 1 000 000UI (80 mg)
- ***Excipients*** : Chlorure de sodium isotonique
Solution aqueuse à 1% : pH de la solution finale = 6,2 à 7,7

Conservation de la spécialité

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP spécialité correspondante

- Les polymyxines sont des antibiotiques bactéricides à spectre étroit agissant sur les phospholipides de la membrane externe des bactéries qui devient alors anormalement perméable.

Elles sont donc actives à tous les stades évolutifs des éléments bactériens. Leur usage par voie parentérale est restreint du fait d'une néphrotoxicité et d'une neurotoxicité dose-dépendantes et de leur diffusion tissulaire réduite.

Spectre antibactérien :

P. aeruginosa
E.coli,
Enterobacter,
Acinetobacter,
Salmonella,
Bordetella,
Veillonella.
P. maltophilia,
Klebsiella,
Citrobacter,
H. influenzae,
Pasteurella,
Fusobacterium,

Pharmacocinétique (voie inhalée)

Le dépôt pulmonaire d'un aérosol de colistine généré par un appareil pneumatique est supérieure ou égale à celle induite par un appareil ultrasonique si la coordination entre la génération de l'aérosol et le début de l'inspiration est bonne (4).
Cependant, ni les générateurs d'aérosol pneumatiques, ni les générateurs ultrasoniques n'altèrent les propriétés de la colistine et donc les 2 types d'appareil peuvent être utilisés pour sa nébulisation (1).

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau XIII (2, 3, 8)

La polymyxine B a été utilisée par voie inhalée dans la prophylaxie des infections bronchiques à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose (cf divers médicaments) mais son utilisation n'est plus d'actualité et elle a été abandonné au profit d'une autre polymyxine : la polymyxine E ou colistine.
Du fait de son coût relativement faible et de ses caractéristiques, la colistine est choisie en première intention dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose infectés par *Pseudomonas aeruginosa*, en relai de cures d'antibiotiques IV.

Lors d'une étude chez 7 patients atteints de mucoviscidose et colonisés par le bacille pyocyanique (6), la colistine inhalée a permis d'obtenir après 3-14 mois de thérapie inhalée, une réduction significative de la positivité des cultures de *Pseudomonas aeruginosa*., et un gain de 11 % pour la CVF et 90 % pour la VEMS.

L''administration de 1 million d'unités de colistine par nébulisation 2 fois par jour pendant 3 mois chez un groupe de 20 patients, permet une amélioration du score clinique, un maintien des fonctions pulmonaires et des paramètres inflammatoires comparé aux 20 patients du groupe contrôle (nébulisation de chlorure de sodium).

En prophylaxie, elle permet de retarder l'apparition d'infections bronchiques chroniques (3, 8), en règle proposée après une prescription de quinolone *per os*.

EFFETS INDÉSIRABLES

■ **Rappel voie systémique** : insuffisance rénale, troubles neuropsychiques, réactions allergiques, blocage neuromusculaire en cas de surdosage

■ **Voie inhalée**

En règle générale, la colistine inhalée est bien tolérée mais elle peut provoquer une oppression thoracique avec diminution des fonctions pulmonaires pouvant obliger à arrêter le traitement (2, 7).

Une étude (7) a déterminé la fréquence d'apparition d'une oppression thoracique chez 46 patients après inhalation de 2 millions d'unité de colistine hypertonique.
35 patients ont développé une réponse bronchoconstrictrice à la colistine.
Pour 15 d'entre eux, l'inhalation est devenue intolérable du fait d'une chute de 16 % du VEMS.
Cette aggravation de l'oppression thoracique et des fonctions respiratoires survient aussi bien pour des solutions hypotoniques que des solutions iso ou hypertoniques (Tableau ci après) (2).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ **Utilisations**
Infections à Gram négatif (essentiellement à P.aeruginosa) ou infections gastro-intestinales par voie orale

■ **Posologie** :
pas d'informations spécifiques

■ **Mode d'administration** :
pas d'informations spécifiques

■ **Contre-indications** :
pas d'informations spécifiques

■ **Mises en garde** :
pas d'informations spécifiques

■ **Précautions d'emploi** :
pas d'informations spécifiques

■ **Grossesse et allaitement** :
pas d'informations spécifiques

■ **Surdosage** : pas d'informations spécifiques

■ **Incompatibilités**

Carbénicilline, céphazoline, érythromycine, succinate d'hydrocortisone, kanamycine, lincomycine.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la colistine par voie inhalée n'est pas encore validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.

De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles

et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.

Cependant, les études présentées semblent unanimes concernant les bénéfices de l'administration par nébulisation de cet antibiotique: maintien des fonctions respiratoires et des paramètres inflammatoires, diminution de la densité bactérienne des sécrétions bronchiques, amélioration du score clinique.

Son intérêt principal semble être l'administration en prophylaxie des infections chroniques, notamment à *Pseudomonas aeruginosa*, chez les patients atteints de mucoviscidose, dont elle retarde l'apparition. L'autre intérêt majeur est le coût relativement faible de cet antibiotique.

Des données cliniques indirectes récentes provenant du registre européen (ERCF) montrent par ailleurs que le déclin est moins rapide chez les patients régulièrement traités par aérosols de colistine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Diot P, Gagnadoux F, Martin C et al. Nebulization and anti-pseudomonas aeruginosa activity of colistin. Eur Resp J 1997 ; **10** (9) : 1995-8.

2 - Dodd ME, Abbott J, Maddison J et al. Effect of tonicity of nebulized colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis. Thorax 1997 ; **52** (7) : 656-8.

3 - Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. Ped Pulm 1997 ; **23** (5) : 330-35.

4 - Gagnadoux F, Diot P, Marchand S et al. Pulmonary deposition of colistin aerosols in cystic fibrosis. Comparison of an ultrasonic nebulizer and a pneumatic nebulizer. Rev Mal Resp 1996 ; **13** (1) : 55-60.

5 - Jensen T, Pedersen SS, Garne S et al C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. J Antimicrob Chemother 1987 ; **19** (6) : 831-8.

6 - Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT et al. Nebulised colimycin for early Pseudomonas colonisation in cystic fibrosis. Lancet 1985 ; **1** (8433) : 865.

7 - Maddison J, Dodd M, Webb AK. Nebulized colistin causes chest tightness in adults with cystic fibrosis. Resp Med 1994 ; **88** (2) : 145-47.

8 - Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991; **338** (8769) : 725-6.

Tableau XIII : Colistine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Prevention of chronic Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment - 1991 (8).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la colistine inhalée administrée sur une moyenne de 3 semaines pour prévenir ou retarder l'apparition des infections chroniques à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose

Méthodologie
Type d'étude : NR
26 patients

Schéma thérapeutique
- *Groupe 1* (n = 14) :
. ciprofloxacine *per os* = 250-750 mg (en fonction du poids)
. colistine inhalée = 10^6UI 2 fois par jour pendant 3 semaines
- *Groupe 2* (n = 12) : aucune thérapie antipseudomonas

Durée de l'étude : 27 mois

Inclusion
Patients atteints de mucoviscidose n'ayant jamais reçu de thérapie antipseudomonas

Exclusion
NR

Évaluation
- Nombre d'infections chroniques à *P. aeruginosa*
- Culture positive à *P. aeruginosa*

Résultats
- Infections chroniques à *P. aeruginosa*
. *Groupe 1 :* 14 %
. *Groupe 2 :* 58 % ($p < 0,05$)

- Culture positive à *P. aeruginosa*
. *Groupe 1 :* 23 %
. *Groupe 2 :* 41 % ($p = 0,0004$)

Tolérance
Le traitement est bien toléré

Conclusion
L'instauration précoce d'une antibiothérapie antipseudomonas pourrait prévenir l'apparition des infections chroniques chez les patients atteints de mucoviscidose.
Les infections chroniques à *P. aeruginosa* étant associées avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité, l'utilisation d'un traitement antipseudomonas, à partir du moment où le *P. aeruginosa* est isolé des sécrétions bronchiques, est recommandée.

Antibiotic treatment of initial colonization with pseudomonas aeruginosa postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis - 1997 (3).

Objectif
Évaluer la prévention par colistine inhalée et ciprofloxacine per os de la colonisation initiale par *P. aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose

Méthodologie
Type d'étude : NR
48 + 43 patients

Schéma thérapeutique
- *Groupe 1* (n = 48) :
. ciprofloxacine *per os*
. colistine inhalée à fortes doses au moment de la colonisation initiale
- *Groupe 2* (n = 43) : contrôle aucune thérapie antipseudomonas

Durée de l'étude : 44 mois

Inclusion
Mucoviscidose

Exclusion
NR

Évaluation
- Nombre d'infections chroniques à *P. aeruginosa*
- Fonctions respiratoires

NR : non renseigné
CVF : Capacité vitale forcée
VEMS : Ventilation expiratoire maximal seconde

Résultats
Après 3,25 ans
- Infections chroniques à *P. aeruginosa*
. *Groupe 1 :* 16 %
. *Groupe 2 :* 72 % ($p < 0,005$)

- Fonctions respiratoires
Le traitement a permis de maintenir ou d'améliorer les fonctions respiratoires (amélioration des valeurs du VEMS et du CVF) pendant l'année suivant l'inclusion comparé au groupe contrôle (chute de CVF et VEMS : $p < 0,01$)
Les patients traités ayant développé une infection chronique ont des fonctions respiratoires meilleures comparé à celles des patients du groupe contrôle ($p < 0,001$)

Tolérance : NR

Conclusion
Le traitement ciprofloxacine *per os* est équivalent à celui pat la colistine inhalée et prévient ou retarde l'apparition des infections chroniques à *P. aeruginosa* chez 78 % des patients sur une période de 3,25 ans.

Tableau XIII : Colistine nébulisée - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of tonicity of nebulized colistin on chest tightness and pulmonary function in adults with cystic fibrosis - 1997 (2).		
Objectif Évaluer la relation entre l'oppression thoracique, les modifications des fonctions pulmonaires et l'influence sur le choix des patients lors de l'inhalation de colistine hypo, iso ou hypertonique. ***Méthodologie*** Étude randomisée en double aveugle. 24 patients ***Schéma thérapeutique*** Inhalation sur 3 jours consécutifs de : - colistine isotonique - colistine hypotonique - colistine hypertonique L'ordre de nébulisation est randomisé ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** 0, 15, 30, 60 et 90 minutes après l'inhalation : - Oppression thoracique (échelle visuelle analogique) - VEMS	***Résultats*** - Chute du VEMS et une augmentation de l'oppression thoracique : pas de différence significative entre les 3 groupes - Valeur minimale du VEMS . à 7,8 min pour la solution hypertonique, . à 19,2 min pour la solution isotonique . et 34,2 min pour la solution hypotonique. - Une corrélation positive existe pour les chutes maximales des VEMS : . entre les solutions hyper et isotoniques ($p < 0,001$) . et entre les solutions hypo et isotoniques ($P < 0,001$). - Les préférences des patients concernant l'une ou l'autre des solutions est variable mais la plupart des patients préfèrent les solutions iso ou hypotoniques. ***Tolérance*** : NR
Conclusion : L'inhalation de colistine hypo, iso ou hypertonique provoque une aggravation de l'oppression thoracique et des fonctions pulmonaires. Il est recommandé aux patients d'inhaler préalablement un bronchodilatateur. La chute du VEMS pour les solutions hypotoniques apparaît après une période plus longue comparé aux solutions iso et hypertoniques et donc est mieux tolérée par les patients.		

NR : non renseigné
VEMS : Ventilation expiratoire maximal seconde

Antibiotiques : glycopeptides (vancomycine)

DCI	Vancomycine
Nom déposé	VANCOCINE® solution injectable
Laboratoire	Lilly France SA
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Glycopeptide (inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne)
ATC :	J01XA01
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable*** (Poudre pour usage parentéral)
- ***Dosages*** : 125, 250, 500 et 1000 mg
- ***Excipients*** : eau pour préparations injectables
pH : 2,8 à 4,5

Conservation de la spécialité

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP spécialité correspondante

- Spectre antibactérien :
Spectre d'action étroit mais actif sur les staphylocoques (même Méti-R), entérocoques, streptocoques (y compris pneumocoques), corynebactéries, *Listeria*, *Clostridium* (y compris *C. difficile*)

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau XIV (4)

- Un cas d'administration de vancomycine par nébulisation (4) - 40 mg de 3 fois par jour pendant 72 heures -, à un enfant de 3,5 ans atteint d'une dysplasie bronchopulmonaire, a été rapporté.
La solution nébulisée a été préparée à partir d'une ampoule de 500 mg destinée à une utilisation par voie parentérale à laquelle 5 ml de soluté physiologique ont été ajoutés (pH de la solution finale : 3,5).
Vingt-quatre heures après cette administration, les cultures se sont négativées. Celles-ci sont restées négatives pendant 15 jours avant de redevenir positives.
Le même traitement a alors été réadministrée en association avec des gouttes nasales de vancomycine (60 mg/ml ; 1 goutte dans chaque narine 4 fois par jour). Après quatre mois, les cultures sont restées négatives.

- Un autre cas (1) d'administration de vancomycine par nébulisation - 120 mg toutes les 6 heures -, a été rapporté chez un patient de 80 ans. Par ailleurs, deux gouttes de la même solution ont également été instillées dans chaque narine toutes les 6 heures.

Les cultures se sont négativées 4 jours après le début du traitement.

Chez ces 2 patients, un bronchodilatateur, l'albutérol, a été nébulisé pour éviter l'apparition d'un bronchospasme.

- Du fait d'une absence d'apparition d'effets indésirables et des faibles concentrations sériques observées, la vancomycine inhalée pourrait être utilisée pour éradiquer des voies aériennes un *Staphylococcus aureus* Méti-R (cf Tableau ci après).

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique : réactions anaphylactoïdes, néphrotoxicité, ototoxicité à prédominance cochléaire dose-dépendante, nausées, vomissements et atteintes immunoallergiques.

Voie inhalée

La vancomycine inhalée est parfois mal tolérée. Il a été rapporté l'apparition d'une réaction allergique (dyspnée, fièvre, hypoxie, hyperéosinophilie et une augmentation de la protéine C réactive) chez un homme de 34 ans lors de l'inhalation de vancomycine pour décontamination du tractus respiratoire après greffe de moelle osseuse allogénique (2).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Infections à germes sensibles

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Solutions alcalines, aminophylline, aztréonam, barbituriques , bicarbonate sodique, ceftazidime, ceftriaxone, chloramphénicol, dexaméthasone, gélatine ou solutés de remplissage, héparine sodique, hydrochlorothiazide, idarubicine, méthicilline, pénicilline G, ticarcilline et warfarine.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la vancomycine par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.
De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Gradon JD, Wu EH, Lutwick LI. Aerosolized vancomycin therapy faciliting nursing home placement. Ann of Pharmacotherapy 1992 ; **26** (2) : 209-10.

2 - Kahata K, Hashino S, Imamura M et al. Inhaled vancomycin induced allergic reaction in decontamination of respiratory tracts for allogeneic marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 1997 ; **20** (11) : 1001-3.

3 - Shirai M, Ide K, Sato M et al. Effect of inhaled vancomycin hydrochloride on elimination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Jap J Thoracic Dis 1995 ; **33** (11) : 1233-9.

4 - Weathers L, Riggs D, Santeiro M et al. Aerosolized vancomycin for the treatment of airway colonization by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Ped Infect Dis J 1990 ; **9** : 220-1.

Tableau XIV : Vancomycine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of inhaled vancomycin hydrochloride on elimination of methicillin-resistant Staphylococcus aureus - 1995 (3).		
Objectif Évaluer l'efficacité de la vancomycine nébulisée dans le traitement des infections à Staphylococcus méti-R ***Méthodologie*** 51 patients 35 hommes et 16 femmes âge moyen: 76,4 ans ***Schéma thérapeutique*** NR ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Patients colonisés (n= 30) ou infectés (n = 21) par un Staphylocoque méti-R ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Élimination du Staphylocoque méti-R des sécrétions bronchiques - Réinfection ou recolonisation - Concentration sérique de vancomycine	***Résultats*** - Élimination du Staphylocoque méti-R des sécrétions bronchiques : 43 patients sur 51 (84, 3%) durée moyenne d'éradication de 14,7 jours Les 8 patients pour lesquels il n'y a pas eu élimination du germe, n'étaient pas cliniquement distinguables des autres patients - Réinfection ou recolonisation 20 patients sur 43 (46,5 %) - Concentration sérique de vancomycine . non mesurables chez 7 patients 2 heures après inhalation . pic sérique était de 262,5 µg/g juste après l'inhalation suivi d'une diminution progressive chez les autres ***Tolérance*** Pas d'effets indésirables observés. ***Conclusion*** Ces résultats suggèrent que la vancomycine peut être utilisée en nébulisation pour l'élimination du Staphylococcus aureus méti-R.

NR : non renseigné

Amphotéricine B

DCI	Amphotéricine B
Nom déposé	FUNGIZONE® solution injectable
Laboratoire	Bristol-Myers-Squibb
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antibiotique antifongique polyènique
ATC :	J02AA01
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectabl***e (Poudre pour usage parentéral)

- ***Dosages*** : 50 mg

- ***Excipients*** : désoxycholate de sodium, phosphate disodique dodécahydraté, phosphate monosodique dihydraté 7,2 à 8 (en solution aqueuse 1%)

Remarque : existence de forme liposomale (AMBISOME®) ou de forme en complexe avec des phospholipides (ABELCET®)

Conservation de la spécialité

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP spécialité correspondante

- Spectre :
Candida, Cryptococcus neoformans, Blastomyces neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Aspergillus

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau XV (6, 7, 8, 10, 11)

De nombreux auteurs ont testé l'amphotéricine B par nébulisation dans la prévention des infections fungiques chez les patients immunodéprimés.
La plupart d'entre eux concluent à son efficacité dans le traitement préventif des aspergilloses invasives chez les patients à risque comme les patients neutropéniques prolongés (5, 10), les transplantés de moelle osseuse (9), pulmonaires, cardiaques ou de coeur-poumons (11) et les patients atteints de tumeurs sanguines malignes (8).

Par contre, l'absence d'effets bénéfiques de l'amphotéricine B inhalée chez les patients dont la neutropénie a été induite par une chimiothérapie antileucémique aiguë a été rapportée (1).

Dans la prévention des infections fungiques pulmonaires invasives, l'amphotéricine B nébulisée peut être utilisée seule ou en association avec les formes orale et intraveineuse (5).

La forme liposomale (AMBISOME®) s'est avérée plus efficace que la forme injectable (Fungizone®), sur un modèle murin (2).

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique :

Signes généraux (fièvre, malaise, perte de poids, flush, algies diffuses), troubles gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs gastriques), troubles hématologiques (anémie, agranulocytose, défauts de coagulation, thrombocytopénie, leucopénie, hyperéosinophilie)
Exceptionnellement: gastroentérite hémorragique, choc anaphylactique, collapsus cardiovasculaire voire arrêt cardiaque, effets neuro-sensoriels (vertiges, paresthésies, convulsions), néphrotoxicité dépendante de la dose totale reçue.

Voie inhalée

D'une manière générale, l'amphotéricine B inhalée a une bonne tolérance systémique (3, 4, 5, 7, 10) du fait d'une absorption minime (3, 4).
Elle peut être responsable de l'apparition de nausées et de vomissements (7, 11), de bronchospasme entraînant une diminution du DEP de 20 % ou plus (87), de dyspnée (7, 8), de toux (7, 8), de syndrome de Raynaud (12).

Au cours d'une étude (8) sur 42 patients neutropéniques, seuls 20 ont pu terminer le traitement. Les autres ont dû cesserr le traitement avant la fin de l'étude du fait d'une mauvaise tolérance. Les auteurs préconisent de ne pas l'utiliser dans le traitement préventif des aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients neutropéniques.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Traitement des mycoses profondes, septicémiques ou viscérales à germes sensibles.

Exemples : aspergilloses, candidoses, blastomycoses, coccidioidoses, cryptococcoses, histoplasmoses, mucormucoses, paracoccidioidoses, sporotrichoses,…)

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Il est recommandé de l'utiliser seule.
Incompatibilités souvent dues à des précipitations causées par des modifications de pH ou par la dislocation de la suspension colloïdale (ex : addition avec du NaCl 0,9 % ou des solutions d'électrolytes)
Amikacine, ampicilline, benzylpénicilline, NaCl, gluconate de calcium, carbénicilline, chlorpromazine, chlortétracycline, cimétidine, diphenhydramine, dopamine, foscarnet, gentamicine, kanamycine, lignocaine, métaraminol, méthyldopa, nitrofurantoïne, oxytétracycline, polymyxine B, KCl, procaïne, prochlorpérazine, streptomycine, sucralfate, tétracycline, vérapamil et vitamines.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'amphotéricine B par voie inhalée n'est pas validée.
La revue bibliographique n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études. De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.
Cependant, les études présentées semblent montrer son efficacité dans la prévention des infections fungiques pulmonaires mais sa tolérance, bien que généralement bonne, nécessite des études ultérieures pour déterminer le rapport bénéfices / risques et ainsi justifier son utilisation par cette voie d'administration.

Tableau XV : Amphotéricine B nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
A pilot study of prophylactic aerosolized amphotericin B in patients at risk for prolonged neutropenia- 1992 (10).		
Objectif Évaluer la prévention des aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients neutropéniques ***Méthodologie*** Étude de phase I pour tester la tolérance de doses croissantes d'amphotéricine B inhalée 26 patients ***Schéma thérapeutique*** Amphotéricine B : 5, 10, 15 et 20 mg diluée dans de l'eau ppi nébulisée par un système possédant un filtre bactérien pendant 10 à 15 minutes, 2 fois par jour ***Durée de l'étude***	***Inclusion*** 26 patients neutropéniques (18 patients transplantés et 8 patients atteints de leucémies) ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Effets indésirables	***Résultats*** - 14 patients (54 %) ont arrêté l'amphotéricine B quand un traitement empirique par de l'amphotéricine B en intraveineuse a été débuté - 11 patients (43 %) ont continué le traitement inhalé alors que leur bilan sanguin s'était normalisé - 1 patient est sorti de l'étude après avoir développé un œdème pulmonaire cardiogénique - Aucun patient n'a développé d'aspergillose invasive pathologique ou cliniquement suspectée ***Tolérance*** : pas d'effet indésirable ***Conclusion*** L'amphotéricine B inhalée en prophylaxie a été bien tolérée à la dose de 5, 10, 15 et 20 mg 2 fois par jour et ne semblent pas sensibiliser les patients aux administrations intraveineuses ultérieures. Un essai contrôlé à plus grande échelle est nécessaire
Deposition of amphotericin B aerosols in pulmonary aspergilloma - 1995 (6).		
Objectif Comparer la déposition et de la pharmacocinétique de l'amphotéricine B nébulisée par des générateurs pneumatiques ou ultrasoniques, dans le traitement des mycétomes pulmonaires ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 26 patients ***Schéma thérapeutique*** Amphotéricine B : 5 mg par jour délivré par - 2 générateurs ultrasoniques différents (DP100 et Fisoneb) - ou un générateur pneumatique (Respirgard II) ***Durée de l'étude*** 4 semaines	***Inclusion*** Aspergillose pulmonaire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Concentration sérique - Masse inhalée - MMAD	***Résultats*** - Concentration sérique : mesure complète possible pendant 330 minutes après la nébulisation chez seulement 2 patients - Masse inhalée en pourcentage par rapport à la masse marquée (chez les 2 patients précédents) : . Respirgard II : 5,8 et 3,6 % . Fisoneb I : 26,5 et 28,3 % . DP100 : 5,9 et 6,3 % - MMAD moyenne . Respirgard II : 0,28 µm . Fisoneb I : 4,82 µm . DP100 : 2,27 µm ***Tolérance*** Aucun effet indésirable n'a été observé au cours ***Conclusion*** Par la taille des particules supérieure et la masse de solution inhalée plus importante, le Fisoneb délivre plus d'amphotéricine B dans les voies aériennes centrales et les zones pulmonaires infectées. Les concentrations sériques d'amphotéricine B sont corrélées avec la déposition pulmonaire et restent inférieures à 25 ng/ml.

Tableau XV : Amphotéricine B nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
The physiologic effects of inhaled amphotericin B - 1995 (7).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'amphotéricine B inhalée dans la prophylaxie des infections fungiques chez les patients sévèrement immunodéprimés ***Méthodologie*** Étude prospective 18 patients de 21 à 62 ans ***Schéma thérapeutique*** Amphotéricine B : 3 ml d'une solution à 10 mg/ml pendant 7 à 10 minutes par jour Nébuliseur : Respirgard II (flux d'oxygène= 6 l/min) 4,98 traitements par patient en moyenne ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Patients sévèrement immunodéprimés (6 après transplantation de moelle osseuse et 12 après un traitement antileucémique) ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - DEP - Effets indésirables	***Résultats*** - DEP : . passe en moyenne de 539 à 520 l/min avant et après le traitement ($p < 0,001$) . chute plus importante chez les sujets asthmatiques. - Bronchospasme dû à une chute du DEP de 20 % ou plus : 9 patients - Toux : 9 patients - Augmentation de la dyspnée : 3 patients. ***Tolérance*** 4/18 patients (22 %) ont stoppé le traitement à cause de nausées et de vomissements semblant être dus aux inhalations d'amphotéricine B ***Conclusion*** La tolérance de l'amphotéricine B inhalée est mauvaise et son utilisation est à déterminer en fonction de son efficacité clinique.
Tolerance and efficacy of amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients - 1997 (8).		
Objectif Évaluer la tolérance de l'amphotéricine B nébulisée dans la prophylaxie des aspergilloses pulmonaires invasives chez des patients granulopéni--ques. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 61 patients ***Schéma thérapeutique*** Amphotéricine B : 10 mg 3 fois par jour (dose progressive) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** 61 patients granulopéniques dont 42 traités pour leucémies ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Effets indésirables	***Résultats*** 20 patients (48 %) ont suivi le traitement en entier - Effets indésirables : 22 patients (52 %) - Dyspnée importante nécessitant l'arrêt du traitement : 1 patient - Dyspnée et toux : 11 patients avec chez 3 d'entre eux obligation de diminuer la dose à 5 mg 3 fois par jour. - Diminution de dose : de 10 à 5 mg 3 fois par jour chez 6 patients ; 5 autres ont du stopper le traitement. - Susceptibilité de développer des effets indésirables : personnes âgées ($p < 0,05$) et patients avec des antécédents de bronchite chronique obstructive ($p = 0,09$) - Possible infection fungique invasive : 12 patients (28 %) ; mais aucune corrélation n'a été établie avec la dose totale inhalée.
Conclusion L'amphotéricine B inhalée ne doit pas être utilisée dans la prévention des aspergilloses pulmonaires invasives chez les patients granulopéniques.		

DEP : débit expiratoire de pointe NR : non renseigné

Tableau XV : Amphotéricine B nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis - 1997 (11).

Objectif
Évaluer l'efficacité en prophylaxie de l'amphotéricine B nébulisée sur l'incidence des infections fungiques post-transplantation

Méthodologie
Type d'étude : NR

- Groupe 1 : 126 patients (79 hommes et 47 femmes) d'âge moyen 39,8 ans
- Groupe 2 : groupe contrôle de 101 patients (73 hommes et 28 femmes) de moyenne d'âge 40 ans ne recevant pas d'amphotéricine B

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 (n 126) : amphotéricine B inhalée
- Groupe 2 : groupe contrôle

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Transplantés pulmonaires ou cœur-poumons ou cardiaques
- Groupe 1 : 126 patients transplantés pulmonaires ou cœur-poumons ou cardiaques
- Groupe 2 : 12 transplantés pulmonaires, 12 transplantés cœur-poumons et 77 transplantés cardiaques

Exclusion
NR

Évaluation

Résultats
Réduction significative des infections fungiques ou des aspergilloses dans le groupe traité
L'incidence d'infections fungiques était significativement inférieure dans le groupe traité par l'amphotéricine B
Le nombre d'infections virales, bactériennes ou à protozoaires, les épisodes de rejets aigus et les paramètres fonctionnels rénaux précoces et retardés n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes

Tolérance
10 cas (7,9 %) de nausée dans le groupe traité par l'amphotéricine B inhalée qui a conduit à arrêter le traitement chez 2 patients (1,6 %)

Conclusion
Les infections fungiques et en particulier les aspergilloses sont significativement réduites dans le groupe recevant l'amphotéricine B par nébulisation en prophylaxie après transplantation cardiaque, pulmonaire ou cœur-poumons
Le traitement est généralement bien toléré et n'a pas d'effets défavorables sur l'incidence des rejets aigus et sur la fonction rénale

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Akiyama H, Mori S, Tanikawa S et al. Prevention of invasive fungal infection during chemotherapy-induced neutropenia in patients with acute leukemia. Infect Dis 1994 ; **68** (3) : 327-31.

2 - Allen SD, Sorensen KN, Nejdl MJ et al. Prophylactic efficacy of aerosolized liposomal (Ambisome) and non-liposomal (Fungizone) amphotericin B in murine pulmonary aspergillosis. J Antimicrob Chemother 1994 ; **34** (6) : 1001-13.

3 - Beyer J, Barzen G, Risse G et al. Aerosol amphotericin B for prevention of invasive pulmonary aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 1993 ; **37** (6) : 1367-9.

4 - Beyer J, Scwartz S, Barzen G et al. Use of amphotericin B aerosols for the prevention of pulmonary aspergillosis. Infection 1994 ; **22** (2) : 143-8.

5 - De Laurenzi A, Matteocci A, Lanti A et al. Amphotericin B prophylaxis against invasive fungal infections in neutropenic patients: a single center experience from 1980 to 1995. Infection 1996 ; **24** (5) : 361-6.

6 - Diot P, Rivoire B, Le Pape A et al. Deposition of amphotericin B aerosols in pulmonary aspergilloma. Eur Resp J 1995 ; **8** (8) : 1263-8.

7 - Dubois J, Bartter T, Gryn J et al. The physiologic effects of inhaled amphotericin B. Chest 1995 ; **108** (3) : 750-3.

8 - Erjavec Z, Woolthuis GM, De Vries-Hospers HG et al. Tolerance and efficacy of amphotericin B inhalations for prevention of invasive pulmonary aspergillosis in haematological patients. Eur J Clin Microb Infect Dis 1997 ; **16** (5): 364-8.

9 - Hertenstein B, Kern WV, Scheiser T et al. Low incidence of invasive fungal infections after bone marrow transplantation in patients receiving amphotericin B inhalations during neutropenia. Ann Hemato 1994 ; **68** (1) : 21-6.

10 - Myers SE, Devine SM, Topper RL et al. A pilot study of prophylactic aerosolized amphotericin B in patients at risk for prolonged neutropenia. Leukemia & Lymphoma 1992 ; **8** (3): 229-33.

11 - Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. Transplantation Proceedings 1997 ; **29** : 627-8.

12 - Zernikow B, Fleischhack G, Hasan C et al. Cyanotics Raynaud's phenomenon with conventional but not with liposomal amphotericin B: three case reports. Mycoses 1997 ; **40** (9-10) : 359-61.

Corticostéroïdes

1. Généralités

Seul le budésonide possède une autorisation de mise sur le marché dans l'asthme.
L'utilisation de corticostéroïdes dans d'autres indications reste à valider.
Il existe beaucoup plus d'études concernant les caractéristiques physiques des solutions inhalées que d'études faisant état de leur efficacité ou de leur tolérance.
En pratique courante, certains corticostéroïdes injectables sont utilisées en nébulisation pour palier au manque de préparations formulées pour cette voie (9).

ÉTUDES CLINIQUES

Certaines études font référence.

- Stabilité de différents corticoïdes nébulisés (1)
L'étude de la stabilité de différents corticoïdes nébulisés a été mesurée et a montré que seul le flunisolide reste stable et donc conserve son efficacité.
L'hydrocortisone ne reste pas intact après nébulisation par certains appareils pneumatiques ou ultrasoniques.
Le budésonide se trouve dégradé après nébulisation par un appareil ultrasonique.
De plus, il existe un phénomène de condensation pour chacun des médicaments.
Les auteurs concluent à une réduction de la dose de corticoïdes réellement inhalée face à ce double problème de dégradation et de condensation.

- Flunisolide (13)
Une étude en double aveugle contre *placebo*, confirme l'efficacité et la bonne tolérance du flunisolide par voie inhalée (0,5 mg 2 fois par jour pendant 2 mois).

- Triamcinolone (10)
L'étude d'une solution parentérale de triamcinolone utilisée en nébulisation a montré que la taille des particules engendrées et leur concentration en triamcinolone sont les mêmes que l'administration se fasse grâce à un nébulisateur pneumatique de type MB5® ou de type Pari jet®. Les auteurs précisent que des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer la tolérance vis à vis des excipients utilisés dans les solutions parentérales.

- Méthyl prednisolone (18)
Une étude comparant deux systèmes de nébulisation concernant La déposition alvéolaire d'un nébulisat de méthylprednisolone est meilleure lorsqu'il est nébulisé avec un appareil pneumatique de type RESPIRGARD II® qu'ULTRANEB 99®.

- Béclométhasone (19)
Une formulation liposomale de béclométhasone a été testée. Administrée par un appareil pneumatique, sa tolérance est apparue équivalente aux autres formulations déjà existantes via les inhalateurs classiques.

UTILISATION

L'aérosolthérapie en nébulisation trouve ses indications en ORL (atteintes infectieuses de l'oreille moyenne et dans les pathologies laryngées), où l'existence d'une composante inflammatoire justifie son utilisation (2, 15).

Il faut également citer l'asthme, qui reste une indication de choix pour cette pratique, tout en précisant que le recours à la nébulisation dans les autres pathologies de l'appareil respiratoire (au niveau des bronches et des poumons) reste encore à valider. Leur utilisation permet en outre de diminuer la dose de corticoïdes administrés, *per os*, chez des patients asthmatiques corticodépendants (11).

Les corticoïdes injectables ne doivent pas être utilisés en nébulisation dans les pathologies bronchiques. Seul le budésonide (PULMICORT® suspension pour inhalation par nébuliseur) (cf infra) a l'AMM pour la nébulisation uniquement chez l'enfant.

TOLÉRANCE

Les corticoïdes utilisés par voie inhalée ont longtemps été considérés comme dépourvus des effets indésirables rencontrés lors de leur administration par voie systémique.
Ils sont en général minimes (5) : candidoses buccales et dysphonies.
Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes, à visée systémique, par voie inhalée, expose à des effets systémiques.
De fortes doses de corticostéroïdes inhalés, via des inhalateurs doseurs, peuvent être associés à des effets systémiques (6) avec une perte de contrôle glycémique.

L'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, après nébulisation chronique (2 fois par jour pendant 4 jours) de fluticasone ou de budésonide a été évaluée lors d'une étude en double aveugle contre *placebo* (3).
Les critères d'évaluation retenus sont le taux de cortisol urinaire et sanguin. L''inhibition est significativement plus important avec le fluticasone.

Les auteurs expliquent en partie ces résultats par les paramètres pharmacocinétiques différents des deux molécules (par exemple, le fluticasone possède une demi-vie plus longue que le budésonide). D'autres études (14) montrent au contraire qu'à l'inverse du béclométhasone, le fluticasone ne provoque pas d'inhibition (le taux de cortisol reste identique).
D'après une autre étude, portant sur 1 cas, la nébulisation de dexaméthasone ne se traduit pas par l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (12).

Un ralentissement de la croissance linéaire peut se produire dans les 10 semaines qui suivent le début du traitement, chez certains enfants (14, 17), sans retentissement sur leur taille adulte finale (16).

L'utilisation prolongée de corticoïdes inhalés semblent être à l'origine de cataracte (7), d'hypertension oculaire (8), de glaucome et d'ostéoporose (4) chez l'adulte âgé.

CONCLUSION DU CNHIM

Les corticostéroïdes injectables sont parfois utilisés en nébulisation dans les BPCO, la bronchiolite du nourrisson et les pathologies ORL.
Dans ces circonstances ils ont un tropisme respiratoire moindre que le budésonide et agissent par passage systémique.
Cette particularité - couplée à un effet de premier passage hépatique réduit -, expose à des effets indésirables identiques à ceux observés lors d'une administration par voie générale, en cas d'utilisation prolongée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Alkiewicz J, Szczawinska-Poplonyk A, Makowska M. Stability of inhaled drugs as a requite for safe therapy as for example, with nebulised glucocorticosteroids. Pneumonol Alergologia Polska 1997 ; **65** (1) : 7-17.

2 - Boulanger G, Boileau S. Les aérosols en thérapeutique. Le concours médical1988 ;17(12) : 3951-5

3 - Clark DJ, Lipworth BJ. Adrenal suppression with chronic dosing of fluticasone propionate compared with budesonide in adult asthmatic patients. Thorax 1997 ; **52** : 55-8.

4 - Cumming G, Mitchell P. Inhaled corticosteroid and cataract. Drug Safety 1999 ; **20** (1) :77-84.

5 - Dong JC, Shen ZY, Wang WJ. The investigation on 100 bronchial asthma and asthmatic bronchitis cases treated with high dose beclomethasone dipropionate aerosol. Chinese J Tubercul Resp Dis 1993 ; **16** (1) : 33-5.

6 - Faul JL, Tormey W, Tormey V et al. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. BMJ 1998 ; **317** : 1491.

7 - Garbe E, Le Lorier J, Boivin JF et al. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma. JAMA 1997 ; 277 (9) : 722-7.

8 - Garbe E, Suissa S, Le Lorier J et al. Association of inhaled corticosteroid use with cataract extraction in elderly patients. JAMA 1998 ; **280** : 539-43.

9 - Giroud JP, Mathé G, Meyniel G. Pharmacologie clinique, Bases de la thérapeutique 1978. Editions Expansion Scientifique.

10 - Leflein J, Brown E, Hill M et al. Delivery of glucocorticoids by jet nebulization : aerosol characteristics and output. J Allergy Clin Immunol 1995 ; **95** (5pt 1) : 944-9.

11 - Muers MF, Corris PA. Current best practice for nebuliseur treatment. Thorax 1997 ;52(2) :S8

12 - Nanette B, Hoffman, Paul V Laucka et al . dexaméthasone aerosol use in an asthamatic nursing-home patient with parkinson's disease and dementia. DCIP (Ann Pharmacother) 1990 ; **24** : 707-8.

13 - Piacentini GL, Sette L, Peroni DG et al. Double-blind evaluation of effectiveness and safetyof flunisolide aerosol for treatment of bronchial asthma in children. Eur J Allergy Clin Immunol 1990 ; **45** (8) : 612-6.

14 - Rao R, Gregson RK, Jones AC et al. Systemics effects of inhaled corticosteroid on groxth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. Eur Resp J 1999 ; **13** : 87-94.

15 - Richet G. L'aérosoltérapie en ORL. Thérapeutique actuelle 1989.

16 - Silverstein MD, Yunginger JW , Reed CE et al. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. J Allergol Clin Imm 1997 ; **99** (4) : 466-74.

17 - Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. N Engl J Med 1997 ; **337** (23) : 1659-65.

18 - Vera P, Blot F, Gambini DJ et al. Comparison of jet ultrasonic nebulizers for alveolar targeting of methylprednisolone. Nuclear Medecine Communications 1995 ;16 : 344-8.

19 - Waldrep JC, Gilbert BE, Knight CM et al. Pulmonary delivery of beclomethasone liposome aerosol in volunteers. Tolerance and safety. Chest 1997 ; **111** (2) : 316-23.

1. Bétaméthasone

DCI	Bétaméthasone	
Nom déposé	CÉLESTÈNE® solution injectable	BETNESOL® solution injectable
Laboratoire	Schering-plough	Glaxo-Wellcome
Classification		
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Anti-inflammatoire stéroïdien	
ATC :	H02AB01	
Renseignements administratifs		
AMM	Cf RCP des spécialités correspondantes	
Numéro UCP-UCD		
Remboursement Sécurité Sociale		
Agrément aux collectivités		
Réservé hôpitaux		
Liste	I	II

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

1. BETNESOL®

- ***Solution injectabl***e.
- ***Dosages*** : 4 mg/ml, 8mg/ml et 20 mg/ml
- ***Excipients*** : chlorure de sodium, phénol, édetate de sodium, métabisulfite de sodium, solution d'hydroxyde de sodium officinal, eau ppi
pH 7 à 8,5

2. CELESTENE®

- ***Solution injectabl***e : ampoule de 1 ml, boite de 3
- ***Dosages*** : 4 mg/ml,.
- ***Excipients*** : hydrogénophosphate de sodium anhydre, acide phosphorique concentré, eau PPI, édétate de sodium
pH 8,5

Conservation de la spécialité

Conserver à une température inférieure à 30°c et à l'abri de la lumière

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP des spécialités correspondantes

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Généralités

EFFETS INDÉSIRABLES

Cf Généralités

Rappel voie systémique :

- *Désordre hydro-électrolytique* : rétention hydrosodée avec hypertension artérielle, voire insuffisance cardiaque congestive.

- *Hypokaliémie et alcalose hypokaliémique*

- *Troubles endocriniens et métaboliques* :
Syndrome de Cushing ;
. inertie de la sécrétion d'ACTH parfois définitive;
. diminution réversible de la tolérance au glucose;
. manifestation d'un diabète sucré latent;
. balance azotée négative due au catabolisme protidique
. arrêt de la croissance chez l'enfant;
. prise de poids ;
. parfois irrégularités menstruelles; hirsutisme

- *Troubles musculosquelettiques* :
. atrophie musculaire, lentement réversible, précédée par une faiblesse musculaire;
. ostéoporose, parfois définitive; fractures pathologiques en particulier tassement vertébraux;
. ostéonécroses aseptique des têtes fémorales;
. ruptures tendineuses;

- *Troubles digestifs* : augmentation de l'appétit, nausées, ulcères gastroduodénaux, hémorragies ulcéreuses, perforation d'ulcères, ulcération du grêle, pancréatites aiguës signalées, surtout chez l'enfant, distension abdominale, œsophagite

- *Troubles cutanés* : atrophie cutanée, retard de cicatrisation, purpura, ecchymoses, acné dorsale, hypertrichose.
Troubles neuropsychiques: fréquemment: surexcitation avec euphorie et troubles du sommeil. Rarement: accès d'allure maniaque; états confusionnels ou confuso-oniriques; possibilité de convulsions. A l'arrêt du traitement: état dépressif

- *Troubles oculaires* : certaines formes de glaucome ou de cataracte

- *Divers* : phénomène de rebond et hypertension intracrânienne peuvent s'observer à l'arrêt du traitement, surtout si les doses n'ont pas été diminuées assez lentement

Voie inhalée (AMM)

Cf Généralités

En usage systémique, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale : affections allergiques, infectieuses, neurologiques, ORL.

En usage local, lorsque l'affection justifie une forte concentration locale dans les infections dermatologiques, ORL et rhumatologiques

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

BETNESOL® : présence de sulfites qui peuvent être inducteurs de bronchospasmes réactionnels.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

2. Méthylprednisolone

DCI	Méthylprednisolone
Nom déposé	SOLU MÉDROL® solution injectable
Laboratoire	Pharmacia et Upjohn SA
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Anti-inflammatoire stéroïdien
ATC :	H02AB04
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable*** : boîte de 10 flacons
- ***Dosages*** : 20 mg, 40 mg et 120 mg
- ***Excipients*** :

. Pour les dosages à 20 et 40 mg : phosphate monosodique et phosphate disodique, lactose.

. Pour le dosage à 120 mg : phosphate monosodique anhydre et phosphate disodique anhydre, solution d'hydroxyde de sodium à 10 %

pH : 7,5 à 7,7 (solution à 120 mg)

Conservation de la spécialité

- Cf RCP spécialité correspondante

- Après reconstitution, la solution doit être utilisée extemporanément

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP spécialité correspondante

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Généralités

EFFETS INDÉSIRABLES

Cf Généralités

Rappel voie systémique : cf bétaméthasone

Voie inhalée

Cf Généralités

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

En usage systémique, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale : affections allergiques, infectieuses, neurologiques, ORL.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Acide ascorbique, ampicilline, bicarbonate de sodium, isoprénaline, kanamycine, méticilline, néomycine, oxytétracycline, papavérine ,penthotal, phénylbutazone, rolitétracycline, tétracycline, thiamphénicol, vinblastine, vincristine, vitamines B1, K1, B6, B12 (19)

3. Dexaméthasone

DCI	Dexaméthasone
Nom déposé	SOLUDÉCADRON® solution injectable
Laboratoire	Merck Sharp & Dohme-Chibret
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Anti-inflammatoire stéroïdien
ATC :	H02AB02
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui : dosage à 20 mg
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectabl***e

- ***Dosages*** : solution injectable à 4 mg/ml, ampoule de 1 ml, 20 mg/5 ml.

- ***Excipients*** : créatinine, métabisulfite de sodium, citrate de sodium, hydroxyde de sodium, eau ppi
Conservateurs: parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyl, métabisulfite.
pH 7,5 à 8,5

Conservation de la spécialité

- Cf RCP des spécialités correspondantes

- Après reconstitution, la solution doit être utilisée extemporanément

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Cf RCP des spécialités correspondantes

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Généralités

EFFETS INDÉSIRABLES

Cf Généralités

Rappel voie systémique : cf bétaméthasone

Voie inhalée (AMM)

Cf Généralités

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

En usage systémique, lorsque la voie parentérale est nécessaire en cas d'impossibilité de la voie orale : affections allergiques, infectieuses, neurologiques, ORL.

En usage local, lorsque l'infection justifie une forte concentration locale dans les infections dermatologiques, ORL et rhumatologiques

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Présence de sulfites qui peuvent être inducteurs de bronchospasmes réactionnels

Épinéphrine

DCI	Épinéphrine (adrénaline)
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Sympathomimétique direct α et β
ATC :	R03CA02
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable***
- ***Dosages*** :
- ***Excipients*** : variable en fonction des laboratoires

Attention à la présence de sulfites dans l'ensemble des formes commercialisées en France.

Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Agent sympathomimétique mixte à action directe ayant un effet bêta-1 adrénergique avec effet inotrope positif majeur et effets chronotrope et bathmotrope positifs, un effet alpha-adrénergique avec augmentation des résistances périphériques et un effet bêta-2 adrénergique entraînant une bronchodilatation et une inhibition de la libération des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation.

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Cf Tableau XVI (1, 2, 3, 5, 7, 9, 11)

Asthme

L'épinéphrine en aérosol peut être utilisée dans le traitement de l'asthme aigu.
Lors d'obstructions sévères aiguës des voies aériennes, l'inhalation d'épinéphrine est moins efficace qu'une administration parentérale (7) mais l'apparition d'effet indésirable est moindre.
Cependant, dans le traitement des asthmes modérés, l'efficacité est identique pour les 2 voies d'administration mais les effets indésirables, par voie inhalée, sont moins fréquents et graves.

Dans le traitement des crises d'asthme aiguës, son efficacité est identique à celle du salbutamol (1, 2, 4) mais elle a une durée d'action moins longue (2) et elle entraîne une augmentation de la pression sanguine systolique (4). Il apparaît que la bronchodilatation qu'elle induit est dose-dépendante (2, 4) mais l'augmentation des doses n'entraîne pas l'apparition d'effets indésirables additifs (2).

Bronchiolite aiguë

L'épinéphrine inhalée semble plus efficace que le salbutamol (5, 9).
L'albutérol et l''épinéphrine inhalés sont tous les 2 efficaces et bien tolérés.
L'amélioration des signes cliniques obtenue 15 minutes après la nébulisation favorise l'utilisation de l'épinéphrine (8). Bien que sa durée d'action soit courte, des administrations répétées augmente son efficacité (8).

Laryngite sous-glottique

L'épinéphrine inhalée a été employé dans le traitement de la laryngite sous-glottique.
La laryngite sous-glottique (= croup), cause fréquente d'obstruction des voies aériennes supérieures chez l'enfant, se traduit cliniquement par une toux aboyante, une voix rauque, un stridor et des signes variables d'insuffisance respiratoire.
L'origine en est très souvent virale, en particulier les infections à parainfluenzae, qui peuvent provoquer un œdème inflammatoire de la muqueuse laryngée responsable d'un rétrécissement sous-glottique qui compromet la perméabilité des voies respiratoires.

La majorité des enfants atteints de laryngite sous-glottique peuvent être traités à domicile mais certains d'entre eux présentent de telles difficultés respiratoires qu'ils nécessitent un traitement rapidement efficace lors d'une intervention préhospitalière.
L'épinéphrine en aérosol a, dans ce cas, une action rapide qui a été démontrée (11, 12). Elle permet d'éviter le recours à l'intubation trachéale.
Une étude réalisée en 1996 (3) ne montre aucune différence d'efficacité entre l'épinéphrine et le budésonide inhalés dans le traitement des obstructions des voies aériennes supérieures chez les patients atteints de laryngites sous-glottiques modérément sévères.

Remarque
L'épinéphrine racémique est la plus communément utilisée. Pourtant que ce soit dans le traitement des laryngotrachéites ou le traitement des œdèmes laryngés après extubation, l'épinéphrine racémique et la L-épinéphrine sont aussi efficaces et aussi bien tolérées mais la L-adrénaline est beaucoup moins coûteuse (6, 10).

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique :

- Effets transitoires et mineurs: palpitations, tachycardie sinusale, pâleur, anxiété, céphalées, étourdissements, tremblements, fièvre, hypertension artérielle.

- Possibilité de tachycardie (excessive), crise d'angor et/ou infarctus du myocarde chez le coronarien, troubles du rythme ventriculaire, fibrillation ventriculaire.

- En cas de surdosage : glycogénolyse hépatique, vasoconstriction, hypertension artérielle, tachycardie, troubles du rythme et hypertension pulmonaire majeure avec risque d'OAP.

Voie inhalée : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications AMM (voie parentérale)
Arrêts cardiaques, chocs anaphylactiques, détresses cardio-circulatoires avec état de choc (qu'il soit anaphylactique, hémorragique, traumatique, septique ou secondaire à la chirurgie cardiaque), réactions allergiques sévères (œdèmes de la glotte menaçants, œdèmes de Quincke sévères), états de mal asthmatique et crises d'asthme sévères et rebelles.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

CONCLUSION DU CNHIM

La nébulisation d'épinéphrine racémique inhalée est plus efficace comparée au salbutamol dans le traitement du premier épisode de bronchiolite aiguë chez les enfants. Elle n'apparaît pas apporter un bénéfice supérieur aux traitements conventionnels des asthmes aigus grave.
Par contre, elle représente une bonne indication des laryngites aiguës et des œdèmes laryngés de l'enfant.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Abroug F, Nouira S, Bchir A et al. A controlled trial of nebulized salbutamol and adrenaline in acute severe asthma. Intens Care Med 1995 ; **21** (1) : 18-23.

2 - Elatrous S, Elidrissi H, Trabelsi H et al. Dose-effect of adrenaline nebulization in asthma : comparative study with salbutamol. RevPneumol Clin 1997 ; **53** (4) : 187-91.

3 - Fitzgerald D, Mellis C, Johnson M et al. Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup. Pediatrics 1996 ; **97** (5) : 722-5.

4 - Kjellman B, Tollig H, Wettrell G. Inhalation of racemic epinephrine in children with asthma. Dose-response relation and comparaison with salbutamol. Allergy 1980 ; **35** (7) : 605-10.

5 - Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. Clinical and laboratory observations: a randomized trial comparing the efficacity of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. J Pediatrics 1995 ; **126** (6) : 1004-7.

6 - Nutman J, Brooks LJ, Deakins KM et al. Racemic versus 1-epinephrine aerosol in the treatment of postextubation laryngeal edema: results from a prospective, randomized, double-blind study. Crit Care Med 1994 ; **22** (10) : 1591-4.

7 - Pliss LB, Gallagher EJ. Aerosol vs injected epinephrine in acute asthma. Ann Emergency Med 1981 ; **10** (7) : 353-5.

8 - Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S et al. The clinical efficacity of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. Archives of Pediatrics & Adolescent Medecine 1995 ; **149** (6) : 686-92.

9 - Sanchez I, De Koster J, Powell RE et al. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. J Pediatrics 1993 ; **122** (1) : 145-51

10 - Waisman Y, Klein BL, Boenning DA et al. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). Pediatrics 1992 ; **89** (2) : 302-6.

11 - Westley CR, Cotton EK, Brooks JG. Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup : a double-blind study. Am J Dis Child 1978 ; **132** (5) : 484-7.

12 - Weyd B, Bellouma P, Boidin L et al. Efficacité de l'adrénaline en aérosol dans les laryngites sous-glottiques de l'enfant. La Revue des SAMU 1996 ; **6** : 192-5.

Tableau XVI : Épinéphrine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Nebulized racemic epinephrine by IPPB for the treatment of croup : a double-blind study - 1978 (11).		
Objectif Evaluer l'efficacité de l'épinéphrine dans le traitement des laryngites aiguës sous-glottiques. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 20 patients âge : 4 mois à 5 ans hospitalisés avec une laryngite sous-glottique ***Schéma thérapeutique*** Chaque patient a été randomisé pour recevoir : NaCl 0,9 % ou épinéphrine administrés tous les 2 par nébulisation. Dose : NR. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Laryngites aiguës sous-glottiques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Score clinique	***Résultats*** Amélioration significative du score clinique ($p < 0,01$) à 10 et 30 minutes suivant le traitement mais pas à 120 min. L'épinéphrine inhalée est significativement plus efficace que le sérum physiologique à 10 ($p < 0,01$) et 30 min ($p < 0,05$) après le traitement mais pas à 120 min. ***Conclusion de l'article*** L'épinéphrine nébulisée est un traitement efficace de la laryngite sous-glottique aiguë.
Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis - 1993 (9).		
Objectif Comparer l'efficacité de l'épinéphrine racémique et du salbutamol dans les bronchiolites aiguës ***Méthodologie*** Étude randomisée, en double aveugle, croisée 24 enfants âgé moyen : 4,6 ± 0,5 mois ***Schéma thérapeutique*** - Salbutamol 0,03 ml/kg par inhalation ou - épinéphrine racémique 0,1ml/kg par inhalation ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfant avec un premier épisode de bronchiolite aiguë ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Score clinique - Fréquence respiratoire - Résistances inspiratoire, expiratoire et pulmonaire total	***Résultats*** - Score clinique (T30): . épinéphrine : diminution significative comparée aux valeurs de base ($p < 0,001$) . salbutamol : pas de modification ($p = 0,42$). - Fréquence respiratoire : . diminution avec les deux traitements . diminution supérieure avec l'épinéphrine ($p < 0,001$) - Résistances inspiratoire, expiratoire et pulmonaire total : . épinéphrine : diminution significative comparée aux valeurs de base ($p < 0,001$) . salbutamol : pas de modification significative ***Tolérance*** : NR ***Conclusion*** L'épinéphrine racémique inhalée est plus efficace que le salbutamol dans le traitement du premier épisode de bronchiolite aiguë chez les enfants

NR : non renseigné

Tableau XVI : Épinéphrine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
A controlled trial of nebulized salbutamol and adrenaline in acute severe asthma - 1995 (1).		
Objectif Comparer l'efficacité et de la tolérance de l'adrénaline nébulisée et du salbutamol dans l'asthme sévère aigu ***Méthodologie*** Étude prospective randomisée en double aveugle 22 patients (arrivés aux Urgences) ***Schéma thérapeutique*** - Groupe épinéphrine (n = 11) = 2 mg nébulisée sur 10 min - Groupe salbutamol (n = 11) = 5 mg nébulisée sur 10 min Traitement additif : hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg et oxygène 7 l/min. ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** Asthme sévère aigu ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** L'efficacité et la tolérance des 2 traitements ont été évaluées à 20 et 40 min. - DEP - Fréquence cardiaque - Fréquence respiratoire - $PaCO_2$ - FIO_2	***Résultats*** - DEP à T20 : augmentation dans les 2 groupes . groupe épinéphrine : 85 ± 38 à 120 ± 48 l/min . groupe salbutamol : 107 ± 28 à 145 ± 19 l/min . en moyenne ($p < 0,001$) - DEP à T40 : augmentation significative par rapport au T20 (augmentation de même intensité pour les 2). - Fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et PaCO2 : diminution significative dans les deux groupes alors que le ratio PaO_2/FIO_2 n'a pas augmenté de façon significative. - Fréquence respiratoire : diminution plus importante sous salbutamol à T40 ($p = 0,03$) ***Tolérance*** : aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les 2 groupes
Clinical and laboratory observations: a randomized trial comparing the efficacity of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis 1995 (5).		
Objectif Comparer l'efficacité de l'épinéphrine et du salbutamol dans les bronchiolites aiguës ***Méthodologie*** Étude randomisée, en double aveugle 41 enfants âge : 6 semaines à 1 an ***Schéma thérapeutique (nébulisation)*** - Groupe épinéphrine (n = 20) 3 ml d'une solution à 1mg/ml - Groupe salbutamol (n = 20) 0,3 ml d'une solution à 5 mg/ml = 1,5 mg mélangé avec 2,7 ml de NaCl 0,9 %) - flux d'oxygène : 5-6 l/min ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfant avec une bronchiolite aiguë qui se sont présentés aux urgences avec une saturation en oxygène inférieure à 85 %, avec un score RDAI ≥ 4 et avec des symptômes d'infection virale respiratoire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Saturation en oxygène - Fréquence cardiaque - RDAI - Hospitalisation	***Résultats*** - Saturation en oxygène : à T60, pourcentage moyen significativement supérieur pour l'épinéphrine (96 % contre 94 %; $p = 0,02$) - Fréquence cardiaque : effet significatif du temps ($p = 0,03$) À T90, la fréquence cardiaque est significativement inférieure dans le groupe épinéphrine ($p = 0,003$) - RDAI : effet significatif du temps ($p < 0,001$). - Hospitalisation . épinéphrine : 33 % (7 patients) des patients . salbutamol : 81% (17 patients) ($p = 0,003$). ***Tolérance*** : Bonne tolérance pour les 2 traitements. Incidence de "pâleur" supérieure dans le groupe épinéphrine à T30 (10 patients contre 3 ; $p = 0,01$) et à T60 (8 patients contre 3 ; $p = 0,06$)
	Conclusion Sur la base du nombre d'admissions, l'épinéphrine nébulisée est plus efficace que le salbutamol et aussi bien tolérée chez les enfants atteints de bronchiolites aiguës.	

DEP : débit expiratoire de pointe
NR : non renseigné
RDAI : Respiratory Distress Assessment Instrument
FIO : concentration de l'oxygène dans l'air inspiré
$PaCO_2$: pression partielle en gaz carbonique

Tableau XVI : Épinéphrine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
The clinical efficacity of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis - 1995 (8).		
Objectif Évaluer l'efficacité vis à vis de l'amélioration de la détresse respiratoire chez les enfants atteints de bronchiolites aiguës de l'épinéphrine et de l'albutérol inhalés. ***Méthodologie*** Étude randomisée en double aveugle contrôlée par *placebo* 100 enfants âge de moins de 24 mois ***Schéma thérapeutique*** 2 inhalations à 30 minutes d'intervalle - Grpe REP (n = 24) : inhalation d'épinéphrine racémique suivie de sérum physiologique - Grpe AP (n = 27) : inhalation d'albutérol suivie de sérum physiologique - Grpe PRE (n = 24) : inhalation de sérum physiologique suivie d'épinéphrine racémique - Grpe PA (n = 25) : inhalation de sérum physiologique suivie d'albutérol Tous les patients ont reçu de l'épinéphrine en IM 60 minutes après le début de l'étude ***Durée de l'étude***	***Inclusion*** Bronchiolites aiguës ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** RDAI	***Résultats*** Aucune différence entre les 4 groupes en ce qui concernait le score clinique, la saturation en oxygène et la fréquence respiratoire. Le score RDAI s'est significativement amélioré dans les groupes REP, PRE et AP 15 minutes après la 1ère inhalation. La différence au niveau du score RDAI était significative entre l'adrénaline et le sérum physiologique mais pas entre le sérum physiologique et l'albutérol. L'injection en IM d'épinéphrine 60 minutes après le début de l'étude a significativement amélioré le score RDAI dans les groupes PRE et REP. ***Tolérance*** : pas d'apparition d'effets indésirables dans les 4 groupes ***Conclusion de l'article*** L'épinéphrine et l'albutérol inhalés sont efficaces et bien tolérés dans le traitement des bronchiolites aiguës mais l'amélioration du score clinique à 15 minutes avec l'adrénaline favorise l'utilisation de cette dernière. Si l'action de l'épinéphrine est courte, des doses répétées augmentent son efficacité.

NR : non renseigné
RDAI : Respiratory Distress Assessment Instrument

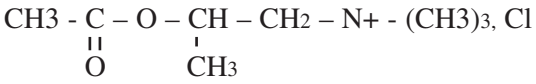
Tableau XVI : Épinéphrine nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Nebulized budesonide is as effective as nebulized adrenaline in moderately severe croup - 1996 (3).		
Objectif Comparer l'efficacité de l'épinéphrine et du budésonide inhalés dans le traitement des laryngites sous-glottiques. ***Méthodologie*** Étude randomisée multicentrique en double aveugle. 66 enfants âge : 6 mois à 6 ans ***Schéma thérapeutique*** - budésonide inhalé (n = 35) 2 mg/4 ml - épinéphrine inhalée (n = 31) 4 mg/ml Les médicaments ont été nébulisés pendant 5 minutes à l'aide d'un générateur Medic-Aid® (Ltd); flux d'oxygène: 6 l/min. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Laryngites aiguës sous-glottiques (patients hospitalisés avec une laryngite sous-glottique virale ou spasmodique) ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Le CSS évalué à 0-0,5-1-1,5-2-12 et 24 heures après la nébulisation.	***Résultats*** Tous les enfants ont eu une amélioration du CSS par rapport à sa valeur de base. Aucune différence significative entre les 2 traitements n'a été observé en ce qui concernait le CSS, la saturation en oxygène, la durée d'hospitalisation et les effets indésirables. Aucun enfant n'a eu recours à une intubation. ***Tolérance*** : bonne ***Conclusion de l'article*** Cette étude ne montre pas de différences d'efficacité et de tolérance entre le budésonide et l'épinéphrine inhalés dans le traitement de l'obstruction des voies aériennes supérieures chez les patients atteints de laryngites sous-glottiques modérément sévères.
Dose-effect of adrenaline nebulization in asthma : comparative study with salbutamol - 1997 (2).		
Objectif Évaluer l'effet dose et l'absorption systémique de l'épinéphrine inhalée en comparaison avec le salbutamol ***Méthodologie*** Étude randomisée, croisée 13 patients asthmatiques 4 hommes et 9 femmes. âge moyen: 29 ± 15 ans ***Schéma thérapeutique*** Ordre de nébulisation randomisé - Groupe A2 : épinéphrine = 2 mg - Groupe A5 : épinéphrine = 5 mg - Groupe S : salbutamol = 5 mg Administration de chaque traitement à 24 heures d'intervalle. ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** Asthme ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - Durée de la bronchodilatation	***Résultats*** - VEMS : amélioration significative par rapport à la valeur de base dans chacun des 3 groupes 15 minutes après le début de la nébulisation . Groupe A2 : 406 ± 306 ml . Groupe A5 : 640 ± 470 ml . Groupe S : 721 ± 349 ml ($p < 0,01$) Les changements de VEMS sont similaires dans les 3 groupes après 45 minutes - Durée de la bronchodilatation : significativement plus longue avec le salbutamol qu'avec l'épinéphrine ($p < 0,05$) ***Tolérance*** : pas d'effets indésirables apparus malgré l'absorption systémique dose-dépendante de l'adrénaline ***Conclusion de l'article*** Des doses croissantes d'épinéphrine produisent une plus grande bronchodilatation que le salbutamol sans apparition supplémentaire d'effets indésirables. Cependant, cette bronchodilatation dure moins longtemps qu'avec le salbutamol.

CSS : Croup Symptom Score NR : non renseigné
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Métacholine chlorure

Formule :



Masse relative : 195,69
Température de fusion : voisine de 170°C

Le chlorure de méthacholine ou chlorure d'acétyl-ß méthylcholine se présente sous forme de cristaux blancs, très hygroscopiques, très solubles dans l'eau, insolubles dans les huiles grasses et les hydrocarbures.

LE PRODUIT FINI

Le chlorure de métacholine ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché en France, contrairement aux Etats-Unis où la Food and Drug Administration a accordé au laboratoire Roche un agrément pour sa commercialisation sous le nom PROVOCHOLINE®.
En France, la métacholine est fournie par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, qui a développé la fabrication de ce médicament à partir de la matière première fournie par le laboratoire Sigma Chimie, et les laboratoires Allerbio.
Les contrôles, réalisés par le laboratoire de physico-chimie de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, sont ceux préconisés par la Xème édition de la Pharmacopée Française en ce qui concerne les caractères, l'identification, les essais, le dosage et la conservation.
Toutefois, la PCH a estimé ces contrôles insuffisants et a entrepris d'effectuer des essais supplémentaires, de façon à attester la pureté du lot fabriqué.
Ces essais complémentaires sont : contrôle de la matière première, recherche de solvants résiduels, recherche de produits intermédiaires de synthèse, recherche de produits d'hydrolyse (métacholine instable après mise en solution), recherche de catalyseurs.
Les contrôles microbiologiques sont ceux préconisés par la Pharmacopée Européenne IIIème édition : dénombrement, DL 50 effectuée sur des souris. De plus, par mesure de sécurité, la PCH effectue la recherche d'endotoxines et le contrôle de stérilité sur le produit fini, bien que la Pharmacopée Européenne ne juge pas ces essais indispensables pour les préparations pour inhalation.

PHARMACODYNAMIE

Le chlorure de métacholine, ammonium quaternaire, est l'homologue ß-méthyl du chlorure d'acétylcholine. Il agit sur les récepteurs muscariniques postganglionnaires innervés par le système parasympathique.
La stimulation du nerf vague entraîne une libération d'acétylcholine responsable de l'activation des récepteurs muscariniques post-synaptiques de type M1 au niveau alvéolaire, M2 et M3 au niveau des muscles lisses bronchiques et M1 et M3 au niveau des cellules glandulaires. Par action sur ces récepteurs, l'acétylcholine produit une hypersécrétion nasale et bronchique et une vasodilatation, qui, associée à une contraction du muscle lisse bronchique, réduit le calibre des bronches (= bronchoconstriction).
Le chlorure de métacholine entraîne les mêmes effets.
Les antagonistes muscariniques tels que le sulfate d'atropine (0,5-1 mg par voie IV-IM) ou le bromure d'ipatropium sont des antidotes du chlorure de métacholine.

PHARMACOCINETIQUE

Dans l'organisme, le chlorure de métacholine subit une hydrolyse par les acétylcholinestérases.
Par résistance aux pseudocholinestérases (butyrylcholinestérases), il possède une durée d'action plus longue que l'acétylcholine. Ses effets apparaissent en 1 à 4 minutes et persistent pendant 15 à 75 minutes.
Ses effets ne durent que 5 minutes si son administration est suivie par celle d'un agoniste ß2 .

MODE D'EMPLOI ET CONSERVATION

Le lyophilisat de chlorure de métacholine se conserve à l'abri de l'humidité et à une température comprise entre +2 et + 8°C.
La reconstitution du lyophilisat de chlorure de métacholine nécessite une solution de chlorure de sodium à 0,9 % stérile et apyrogène.
La solution doit être filtrée (ex : filtre millipore à 0,22 µm) et conservée dans un flacon stérile étiqueté (date de fabrication et concentration). Ces solutions pour aérosol se conservent également à + 2-8°C et restent stables trois mois. La stabilité augmente avec la concentration.
Les données sont contradictoires quant à une conservation à l'abri de la lumière.

DOMAINE D'EMPLOI - POSOLOGIE – MODE D'ADMINISTRATION

La métacholine est un agent non spécifique contrairement aux allergènes car elle provoque des bronchoconstrictions chez tous les individus y compris les sujets sains. Cependant, l'inhalation du chlorure de métacholine provoque une bronchoconstriction chez presque tous les sujets asthmatiques pour des doses plus faibles que chez les sujets sains : hyperréactivité bronchique des sujets asthmatiques. Le bronchospasme obtenu est mesurable.
C'est un agent diagnostique très utilisé en France même s'il ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché. Le chlorure de métacholine est donc utilisé pour confirmer un diagnostic clinique devant une dyspnée survenant après l'effort ou une toux chronique rebelle, pour quantifier la réactivité bronchique dans l'évolution d'une maladie asthmatique, pour tester l'efficacité de médicaments antiasthmatiques mais également en routine pour explorer les fonctions respiratoires des sportifs (ex : plongeurs).

Il existe différents protocoles, pour la réalisation de ces tests de provocation bronchique au chlorure de métacholine, en fonction de l'aérosol utilisé, du mode d'administration des doses, les méthodes de mesure et le choix des paramètres.

Choix de l'aérosol

1. Aérosol en continu

Le sujet est branché sur un circuit où passe un courant d'aérosol. La graduation des doses est obtenue en faisant varier le temps d'exposition, à dilution constante du produit, ou en faisant varier la dilution, à temps d'exposition constant.

2. Technique du dosimètre

La pression générée par la bouche lors de l'inspiration déclenche une valve qui permet l'administration de l'aérosol sous une pression donnée, pendant un temps préétabli et pour un nombre donné d'inspirations.

2. Mode d'administration des doses

Les doses sont administrées de façon croissante en utilisant des dilutions successives (généralement, les concentrations des solutions utilisées sont comprises entre 0,025 et 25 mg/ml - tableau XVII et XVIII) ou en augmentant la quantité administrée d'une même dilution (tableau XIX).

Méthodes de mesure et choix des paramètres

1. VEMS

La mesure de la variation du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) est la méthode la plus utilisée.
La mesure de la fonction pulmonaire, par l'intermédiaire du VEMS, s'effectue avant le début du test et 30 à 90 secondes après chaque série d'inhalations. Le VEMS est un paramètre mesurable et reproductible. L'évolution de ce paramètre fonctionnel est exprimé en pourcentage de sa valeur de base. La dose seuil de sensibilité bronchique correspond à la dose de chlorure de métacholine qui provoque une diminution de 20 % du VEMS.

Pour la méthode des doses administrées de façon croissante en utilisant des dilutions successives, le patient doit inhaler une première dose de chlorure de métacholine à la concentration la plus basse (souvent 0,025 mg/ml).

Tableau XVII - Préparation des solutions de chlorure de méthacholine diluées par une solution de chlorure de sodium 0,9 % stérile et apyrogène

Solution fabriquée	Volume de solution NaCl 0,9% ajouté	Volume de	Concentration finle de en chlorure méthacholine
A	Flacon de lyophilisat contenant 100 mg de chlorure de méthacholine	4 ml	25 mg/ml
B	3 ml de A	4,5 ml	10 mg/ml
B	1 ml de A	1,5 ml	10 mg/ml
C	1 ml de A	9 ml	2,5 mg/ml
D	1 ml de C	9 ml	0,25 mg/ml
E	1 ml de D	9 ml	0,025 mg/ml

Tableau XVIII - Méthode de calcul des doses totales cumulatives de chlorure de méthacholine

Concentrations des solutions	Nombre d'inspirations	Doses cumulées par concentration	Doses totales cumulatives
0,025 mg/ml	5	0,125	0,125
0,25 mg/ml	5	1,25	1,375
2,5 mg/ml	5	12 ,5	13,875
10 mg/ml	5	50	63,875
25 mg/ml	5	125	188,875

Tableau XIX – Méthode par augmentation de la quantité administrée d'une solution à concentration fixe
Réglage de la position du sélecteur : position 1= 0,2 s ; position 2 = 0,4 s ; position 3 = 0,8 s – Solution de métacholine telle que 1 bouffée en position 2 = 1µg.

Position du sélecteur	Nombre de bouffées	Dose inhalée en µg	Dose cumulée en µg
2	1	100	100
2	2	200	300
2	4	400	700
2	8	800	1500
3	8	1600	3100

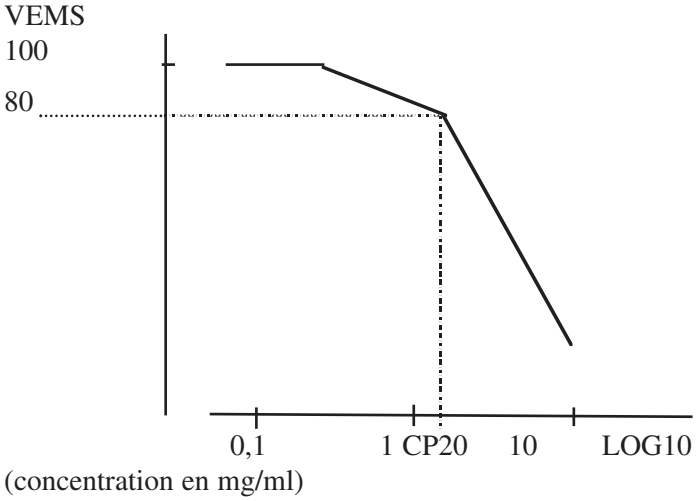


Figure 21 : Courbe de diminution du VEMS
Calcul de la CP20 à partir de la courbe dose-réponse. Chez l'Homme, les réponses obtenues avec ce test sont répétables

Si le VEMS ne diminue pas de 20 % par rapport à sa valeur de base, 4 inhalations supplémentaires de la même concentration de chlorure de métacholine sont administrées.

Si après ces 5 inhalations, le VEMS n'a toujours pas diminué de 20 %, on passe au pallier de concentration suivant en respectant un intervalle de 5 minutes entre chaque palier de dose.
Il est procédé ainsi en augmentant de concentrations toutes les 5 inhalations (Tableau XVIII) sans toutefois dépasser une dose totale cumulative de métacholine de 188, 87 5mg (dans ce cas le test est négatif).

En ce qui concerne la méthode par augmentation de la quantité administrée d'une solution à concentration fixe, le patient inhale une première bouffée correspondant à 100 µg de chlorure de métacholine. Si le VEMS ne diminue de 20 % par rapport à sa valeur de base, 2 bouffées correspondant à 200 µg (dose cumulée 300 µg) sont administrées. Il est continué ainsi selon le protocole décrit dans le tableau XIX. L'administration de métacholine est arrêtée à la dose pro-

voquant une chute de 20 % du VEMS.
La courbe de diminution du VEMS (figure 20) est construite en fonction du logarithme de la concentration de chlorure de métacholine inhalée.
La dose provoquant une chute de 20 % du VEMS par rapport à la valeur de base est appelée "Provocative Dose" ou PD20 et est calculée par extrapolation à partir de la courbe dose-réponse.
La concentration provoquant une diminution de 20 % du VEMS par rapport à la valeur de base est appelée "Provocative Concentration" ou PC20 (figure 20) et est un index qui caractérise la réponse au chlorure de métacholine.
La PC20 est ≤ 8 mg/ml et la PD20 ≤ 7,8 µmol/ml chez les sujets asthmatiques.
Chez les enfants, l'hyperréactivité bronchique peut se manifester pour des concentrations en chlorure de métacholine comprises entre 1 et 5 mg/ml.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorure de métacholine est contre-indiqué en cas :

- crise d'asthme depuis moins de 3 mois (surtout si il a eu séjour en réanimation),

- d'hypersensibilité connue à la molécule ou aux agents parasympathomimétiques,

-volume expiratoire maximal en une seconde inférieur à 75 % de la valeur de base,

- tabagisme actif ou passif dans les deux heures qui précèdent le test.

L'adénome prostatique, l'infarctus du myocarde, l'accident cérébral de moins de 3 mois et l'anévrisme artériel sont des contre-indications absolues à la mise en œuvre du test.
L'hypertension, la grossesse et l'épilepsie sont des contre-indications relatives.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

L'innocuité et l'efficacité du chlorure de métacholine n'ont pas été démontrées chez les enfants de moins de 5 ans; ceci d'autant plus que les enfants ont un seuil d'hyperréactivité bronchique abaissé par rapport aux adultes.

Le test au chlorure de métacholine doit être effectué à distance d'une crise d'asthme et en l'absence d'obstruction bronchique.
Le sujet testé doit présenter des valeurs de base correctes qui ne doivent pas être inférieures à – 30% des valeurs théoriques.

Chez des patients ayant des valeurs de base inférieures à – 40 %, l'utilisation de bronchodilatateurs bêta 2-agonistes, lors de ces tests, est systématique.
Le test ne doit pas être effectué avant un délai de 6 semaines dans le cas d'une infection des voies aériennes.

Les précautions d'emploi concernent les sujets épileptiques, les sujets présentant une insuffisance rénale, un ulcère de l'estomac ou gastroduodénal, une hyperthyroïdie ou une maladie cardiovasculaire accompagnée de bradycardie, traités par bêtabloquants.

Les corticoïdes doivent être arrêtés s'il ne s'agit pas d'une corticothérapie régulière et si le traitement le permet. Anticholinergiques, b2-stimulants, a-bloquants doivent être arrêtés 8 heures avant le test, dérivés xanthiques 48 heures avant, cromoglicate de sodium 24 heures avant et kétotifène et antihistaminiques 48 heures avant. Les antihistaminiques ne sont pas nécessairement arrêtés (uniquement en cas de test à l'histamine).

Pour la sécurité du malade, à l'hôpital, le pneumologue pratiquant le test de provocation bronchique doit avoir à disposition des stimulants bronchodilatateurs en aérosols-doseurs ou en injectables, de corticoïdes injectables, d'oxygène et d'un équipement de réanimation cardio-respiratoire.
En cas de syncope ou d'arrêt cardiaque, l'utilisation de sulfate d'atropine en intramusculaire, sous-cutané ou intraveineux est nécessaire avant le transfert du patient dans une unité de soins intensifs, sous la responsabilité d'un anesthésiste-réanimateur.
Ce produit ne doit pas être administré par voie intramusculaire ou voie intraveineuse.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Chez les femmes en période d'activité génitale, le test peut être effectué 10 jours après le début des règles ou dans les 2 semaines qui suivent un test de grossesse négatif.
L'absence d'études animales sur le pouvoir tératogène du chlorure de métacholine oblige à utiliser un moyen contraceptif.

Passant dans le lait, il ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent.

EFFETS INDESIRABLES

L'administration de chlorure de métacholine peut entraîner des céphalées, une irritation de la gorge, une dyspnée, une oppression de la poitrine, une toux, l'apparition d'une crise

d'asthme, une augmentation des sécrétions trachéobronchiques et des démangeaisons cutanées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les bêtabloquants entraînent une augmentation de la bronchoconstriction et une réponse prolongée au chlorure de métacholine.

Les corticoïdes (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, budésonide), les antiasthmatiques, les b2-stimulants et les molécules de structure méthyl-xanthique diminuent les effets du chlorure de métacholine. Cependant, les corticoïdes ne sont, en général, pas arrêtés avant un test de provocation bronchique.

Les anticholinergiques (atropine, hydroxyzine) et les bronchodilatateurs inhibent la bronchoconstriction et l'augmentation du tonus des bronches.

AVANTAGES DU CHLORURE DE MÉTACHOLINE

Par rapport à l'histamine, la métacholine est plus stable en solution, présente un effet dose cumulative que ne possède pas l'histamine, permet de mieux différencier les sujets asthmatiques des sujets sains, est mieux tolérée et présente peu d'effets indésirables (effets indésirables de l'histamine: flush au niveau de la face et du cou, sudation, salivation, céphalées, hypotension transitoire et tachycardie).
Par rapport à l'acétylcholine, la métacholine est hydrolysée beaucoup plus lentement par les acétylcholinestérases, a une durée et une sélectivité d'action plus importante et fait moins tousser.

Comparée au carbachol, la métacholine a un délai d'action plus bref. De plus, à fortes doses, la carbachol entraîne l'apparition de phénomènes vasomoteurs et cardiaques.
La métacholine présente certains intérêts en recherche thérapeutique car elle permet l'étude de l'efficacité de nouveaux produits curatifs ou préventifs d'une hyperréactivité bronchique induite par un médiateur non spécifique chez le sujet asthmatique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - Camus M, Bernard C, Sinegre M. Tests de provocation bronchique au chlorure de méthacholine pour le diagnostic de l'asthme. J Pharm Clin 1998 ; **17** (2) : 83-8.

2 - Carratala C, Gea J, Aguar MC. Methacholine induced headache. Thorax 1995 ; **50** : 319.

3 - Denjean A, Orehek J. Tests de provocation bronchique non spécifiques. Rev Mal Resp 1986 ; **3** : 361-7.

4 - Dessanges. Exploration de l'hyperréactivité bronchique non spécifique et exploration de l'hyperréactivité nasale spécifique. Alsamed 1997 ; **2** : 45-46.

5 - Hayes RD, Beach JR, Rutherford DM et al. Stability of methacholine chloride solutions under different storage conditions over a 9 month period. Eur J Resp 1998 ; **11** : 946-8.

6 - Miquel B, Le Hoang MD, Stachowicz M et al. Matière première non issue de l'industrie pharmaceutique et préparations hospitalières: l'exemple du chlorure de méthacholine. J Pharm Clin 1996 ; **15** (4) : 282-6.

7 - Micromedex. Drug evaluation monographs ; Methacholine 1998.

8 - Pharmacopée Française Xième Edition. Maisonneuve, Moulins-lès-Metz, 1985.

Mucolytiques

1. Généralités

Les mucolytiques modifient les propriétés physiques des sécrétions pulmonaires et en améliorent le transport.

Leur utilité cliniqueest controversée.

Ils ne possèdent plus d'AMM en aérosolthérapie depuis Juin 1998, en raison de l'absence de données actualisées d'efficacité et de sécurité.

Parmi les mucolytiques, peuvent être distingués :

- *Les agents actifs sur la phase gel* (structure fibrillaire du mucus). Ce sont les mucolytiques vrais qui comprennent les agents réducteurs à groupement thiol libre dérivés de la cysteïne (MUCOMYST®), mesna (MUCOFLUID®).

- *Les agents mucomodificateurs* dont le mécanisme d'action est mal précisé comme la bromhexine (BISOLVON®) ou l'ambroxol (SURBRONC®) ; ceux-ci peuvent être à l'origine d'effets indésirables comme le bronchospasme ou l'oedème bronchique ; c'est pourquoi ils sont souvent associés à des bronchodilatateurs. La liquéfaction rapide des sécrétions peut provoquer leur accumulation, et, en l'absence d'expectoration, elles devront être aspirées pour éviter l'asphyxie.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de ces médicaments mucolytiques en nébulisation n'a pas de raison d'être à l'heure actuelle.

En l'absence de données décrivant l'efficacité de la forme nébulisée, l'AMM de ces médicaments n'inclue plus depuis 1998 l'administration par nébilisation.

La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études. De plus, des effectifs souvent trop faibles ainsi que des critères d'inclusion et d'évaluation trop différents d'une étude à l'autre, ne nous permettent pas de conclure de façon pertinente sur la plan scientifique quant à l'intérêt de la voie inhalée pour l'administration des mucolytiques.
Cependant, l'ensemble des études présenté est en faveur d'une tolérance correcte des mucolytiques lorsqu'ils sont utilisés par voie inhalée, alors que leur efficacité reste à démontrer.

La voie orale très contestée dans son utilité n'est pas une alternative.

1. Acétylcystéine

DCI	Acétylcysteine
Nom déposé	MUCOMYST® Solution pour instillation endotrachéobronchique
Laboratoire	UPSA
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Mucolytique
ATC :	R05CB02
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	non
Liste	II

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution pour instillation endotrachéobronchique***
Ampoule de 5 ml, boîte de 6

- ***Dosages*** : 1 g/ampoule

- ***Excipients*** : édétate de sodium, solution d'hydroxyde de sodium officinal, eau distillée
pH 7

Conservation de la spécialité

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Cf RCP spécialité correspondante

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

L'acétylcystéine est utilisé en prétraitement avant drainage bronchique chez des patients atteints de mucoviscidose.
Les fonctions pulmonaires sont significativement améliorées dans le groupe ayant reçu à la fois le bronchodilatateur et le mucolytique (1, 2). Cf Tableau XX.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

- Risque de bronchospasme en cas d'hyperréactivité bronchique

- Risque d'inondation bronchique

- Possibilité de sensation de brûlure trachéale, toux d'inhalation (si le produit est utilisé pur ou peu dilué).

Voie inhalée (3)

Une irritation de la bouche, du nez et de la gorge ont été rapportés.
Les nausées et les vomissements peuvent également être présents et de façon plus anecdotique des bronchospasmes et des réactions fébriles.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Soins aux trachéotomisés : traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

L'acétylcyctéine est un réducteur, il a un action corrosive sur certains matériaux comme le caoutchouc, le fer ou le cuivre. Ce médicament doit être utilisé uniquement avec des appareils constitués de verre, matière plastique ou acier inoxydable.
Incompatibilités physico-chimique avec les antibiotiques et les corticoïdes, à ne pas mélanger dans le même récipient.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Jan Stephen Tecklin BS, Douglas S. Bronchial drainage with aerosol medications in cystic fibrosis. Physical Therapy 1976 ; **56** (9) : 999-1003.

2 - Maayan C, Bar-Yishay E, Yaacobi T et al. Immediate effect of various treatments on lung function in infants with cystic fibrosis. Respiration 1989 ; **55** (3) : 144-51.

3 - Ziment I. Acetylcysteine : a drug that much more than a mucokinetic. Biomed Pharmacother 1988 ; **42** (8) : 513-9.a

Tableau XX : Acétylcystéine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Bronchial drainage with aerosol medications in cystic fibrosis - 1976 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité sur les fonctions pulmonaires de 3 traitements avant lavage bronchique ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 20 patients ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 : acétylcystéine à 20 % = 2 ml - Groupe 2 : isoproténerol à 1,5 % = 0,5 ml - Groupe 3 : traitement des groupes 1 et 2 ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Fonctions pulmonaires (VEMS, CVF)	***Résultats*** Fonctions pulmonaires : - Groupe 1 : aggravation - Groupe 2 : nette amélioration - Groupe 3 : amélioration (inférieure au groupe 2) ***Tolérance :*** NR
Acetylcysteine : a drug that much more than a mucokinetic - 1988 (3).		
Objectif Évaluer l'efficacité de 4 traitements chez des patients atteints de mucoviscidose ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 19 enfants ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 : salbutamol = 2,5 mg dans 1,5 ml de sérum physiologique - Groupe 2 : acétylcystéine 0,5 mg dans 1,5 ml de sérum physiologique - Groupe 3 : physiothérapie - Groupe 4 : traitement 1 plus 2 ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - Volume des gaz thoraciques	***Résultats*** Le groupe 4 montre une amélioration significativement plus importante que pour les trois autres traitements ***Tolérance :*** NR

CVF : capacité vitale forcée
NR : non renseigné
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

2. Ambroxol

DCI	Ambroxol
Nom déposé	SURBRONC® solution injectable et solution buvable
Laboratoire	Boehringer Ingelheim France
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Mucolytique
ATC :	R05CB06
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	non
Liste	II

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

1. Solution injectable

Ampoule de 2 ml, boîte de 12

- ***Dosages*** : 15 mg/ampoule

- ***Excipients*** : chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, hydrogénophosphate de sodium, eau ppi
pH 4,5 à 5,5

2. Solution buvable

Flacon de 60 ou 150 ml

- ***Dosages*** : 0,2 %

- ***Excipients*** : acide tartrique, parahydroxybenzoate de méthyle, eau purifiée

Conservation de la spécialité

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Cf RCP spécialité correspondante

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Les études présentées ci dessous (1, 2) montrent l'efficacité mucolytique de l'ambroxol per os ou par nébulisation. La tolérance est notée comme bonne voire même excellente malgré une irritation pharyngée. Cf Tableau XXI.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

1. Solution injectable

Rarement: céphalées, vertiges, somnolence ou agitation, toux, dyspnée, réaction locales (rougeur), trouble digestif.

2. Solution buvable

Rares troubles gastro-intestinaux, risque d'exagération de l'encombrement bronchique chez certains patients incapables d'expectoration efficace

■ **Voie inhalée :** correcte malgré une irritation laryngée

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ **Utilisations**

1. Solution injectable

Traitement d'urgence des états d'encombrement des voies respiratoires.

2. Solution buvable

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique au cours des affections bronchopulmonaires : bronchites chroniques et autres bronchopneumopathies chroniques obstructives, trachéobronchite, bronchite aiguë.

■ **Posologie** : pas d'informations spécifiques

■ **Mode d'administration** : pas d'informations spécifiques

■ **Contre-indications** : pas d'informations spécifiques

■ **Mises en garde** : pas d'informations spécifiques

■ **Précautions d'emploi** : pas d'informations spécifiques

■ **Grossesse et allaitement** : pas d'informations spécifiques

■ **Surdosage** : pas d'informations spécifiques

■ **Incompatibilités**
(solution injectable et solution buvable)
Ne doit pas être mélangé à des solution dont le pH > 6,5 car risque de précipitation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Andréotti D, Marqueste L. Traitements par ambroxol. Per os ? Aérosols ?. Lyon Mediterr Med (medecine du Sud Est) 1991 ; **27** (17-18) : 782-3.

2 - Romano C, Gargani GF, Minicucci L et al. Étude clinique controlée de l'activité d'un nouveau médicament mucorégulateur dans les troubles obstructifs bronchiques caractérisés par une hypersécrétion importante. Minerva Pediatrica 1984 ; **36** (3) : 127-38.

Tableau XVIII : Ambroxol nébulisée - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Traitements par ambroxol. Per os ? Aérosols ? - 1991 (1).		
Objectif Comparer 2 voies d'administration : *per os* et inhalée ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 20 patients de 32 à 101 ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 : 2 cp matin et soir - Groupe 2 : 1 ampoule 30 mg dans 10 ml de sérum physiologique par aérosol, en 15 minutes matin et soir. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** BPCO, pneumonies franches, bronchopathies infectieuses ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Quantité d'expectoration - Aspect et degré de fluidité	***Résultats*** Quantité d'expectoration et aspect et degré de fluidité : pas de différence entre les deux groupes L'augmentation relative de la fuidité (9 cas/10 vs 7cas /10) dans le groupe aérosol est à rapporter probablement à l'amélioration de l'hydratation ***Tolérance*** : bonne

Tableau XXI : Ambroxol nébulisée - Études cliniques (suite)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Étude clinique controlée de l'activité d'un nouveau médicament mucorégulateur dans les troubles obstructifs bronchiques caractérisés par une hypersécrétion importante - 1984 (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'ambroxol *per os* et en aérosol en comparaison au traitement de référence dans chaque voie ***Méthodologie*** Étude en double aveugle 20 (BPCO) + 12(BPC) patients ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 (n = 10) : ambroxol à 0,75 % - Groupe 2 (n = 10) : acétylcystéine 100 mg/ml 2à 3 aérosols/j pendant 9 à 21 j - Groupe 3 (n = 6) : ambroxol sirop à 0,3 % - Groupe 4 (n = 6) : bromhexine sirop à 0,08 % ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** - BPCO modérées ou légères dont l'étiologie est la mucoviscidose (n = 20) - BPC d'étiologies diverses (n = 10) ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Mesure 3 fois par jour pendant 15 jours : - Volume d'expectoration - Viscosité - Dyspnée - Toux - Difficulté à expectorer - CVF - VEMS - DEP	***Résultats*** - Voie aérosol : l'efficacité est plus rapide et plus importante dans le groupe avec de l'ambroxol - Voie *per os* : l'ambroxol *per os* s'est révélé significativement plus efficace que la bromhexine. ***Tolérance :*** excellente sauf une irritation pharyngée.

- CVF : capacité vitale forcée
- VEMS : volume expiratoire maximal seconde
- DEP : débit expiratoire de pointe

3. Bromhexine

DCI	Bromhexine
Nom déposé	BISOLVON® Solution injectable
Laboratoire	Boehringer ingelheim France
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Mucolytique
ATC :	R05CB02
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	non
Liste	II

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable***
Ampoule de 2 ml, boîte de 5

- ***Dosages*** : 4 mg/ampoule

- ***Excipients*** : acide tartrique, glucose monohydraté, eau ppi pH 3 à 5

Conservation de la spécialité

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Cf RCP spécialité correspondante

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES : pas d'informations spécifiques

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

- Intolérance digestive (nausées, gastralgies)- possibilité de réaction d'hypersensibilité, rash urticaire.

- Risque de majoration de l'encombrement bronchique en cas de drainage bronchique inefficace.

Voie inhalée : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Traitement des troubles de la sécrétion bronchique notamment au cours des affection bronchiques aiguës: bronchite aiguë et épisode aigu de bronchopneumopathies chroniques lorsque la voie orale n'est pas possible.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

■ **Contre-indications** : pas d'informations spécifiques

■ **Mises en garde** : pas d'informations spécifiques

■ **Précautions d'emploi** : pas d'informations spécifiques

■ **Grossesse et allaitement** : pas d'informations spécifiques

■ **Surdosage** : pas d'informations spécifiques

■ **Incompatibilités**

La bromhexine précipite dans une solution de pH > 6.
Pas de mélange avec des solutions alcalines, sinon risque de précipitation.

4. Mesna

DCI	Mesna
Nom déposé	MUCOFLUID® Solution pour instillation endotrachéobronchique
Laboratoire	UCB Pharma SA
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Mucolytique
ATC :	R05CB05
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	II

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

■ **Présentation**

- ***Solution pour instillation endotrachéobronchique***
Ampoule de 0,3 ml, boîte de 30

- ***Dosages*** : 0,6 g/ampoule

- ***Excipients*** : édétate de sodium, hydroxyde de sodium, eau PPI
pH 7,5

■ **Conservation de la spécialité**

Cf RCP spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ **Mécanisme d'action**

Cf RCP spécialité correspondante

■ **Pharmacocinétique** : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité mucolytique du mesna est controversée.

Certains auteurs (3) ont montré que le mesna améliore les fonctions pulmonaires par rapport au sérum physiologique utilisé comme *placebo*.
L'étude, qui a portée sur 27 patients atteints de mucoviscodose, démontre que les fonctions pulmonaires sont statistiquement améliorées après inhalation de mesna.

Par contre, une autre étude (1) chez des patients atteints de bronchite chronique, nmontre une efficacité équivalente sur la clairance mucocilliaire du mesna et du sérum physiologique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

- Risque de bronchospasme si hyperréactivité bronchique.
- Risque d'inondation bronchique.
- Sensation de brûlure trachéale.

Voie inhalée

Les inhalations de mesna semblent bien tolérées dans l'ensemble, malgré l'hypertonicité de la solution (2).

Une action constrictive du mesna chez des patients sains a été observée (4). Cette constriction est bloquée par l'administration d'un bronchodilatateur. Chez un patient souffrant d'une pathologie obstructive, il conviendrait donc d'optimiser la thérapeutique mucolytique par un bronchodilatateur ou d'éviter le mesna.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Soins aux trachéotomisés. Traitement de l'encombrement des voies respiratoires en instillation locale.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Ce médicament est un réducteur. Ne pas le mettre en contact avec certains matériaux comme le caoutchouc, le fer ou le cuivre.
Incompatibilités physico-chimiques avec les corticoïdes et les antibiotiques. Par conséquent, ne pas les mélanger dans un même récipient.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D et al. British J Clin Pharmacol 1979 ; **7** (1) : 39-44.

2 - Portel L, Tunon de Lara JM, Vernejoux JM et al. Osmolarity of solutions used in nebulization. Revue des maladies respiratoires 1998 ; **15** (2) : 191-5.

3 - Weller PH, Ingram D, Preece MA et al. Controlled trial intermittent aerosol therapy with sodium 2-mercaptoethane sulphonate in cystic fibrosis. Thorax 1980 ; **35** (1) : 42-6.

4 - Zandstra DF, Stoutenbeek CP, Miranda DR. Effect of mucolytic bronchodilatator aerosol therapy on airway resistance in mechanically ventilated patients. Intesice Care Medicine 1985 ; **11** (6) : 316-8.

Ribavirine

DCI	Ribavirine ou 1-bêta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide
Nom déposé	VIRAZOLE®
Laboratoire	ICN
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antiviral
ATC :	J05AB04
Renseignements administratifs	Cf ATU
ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation)	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	_

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Poudre stérile lyophilisée à reconstituer***

- ***Dosages*** : concentration finale = 20 mg/ml

- ***Excipients*** : eau ppi, pas de conservateurs.
pH 5 à 6,9

Conservation de la spécialité

La reconstitution doit se faire immédiatement avant l'administration. La solution reconstituée peut être conservée 24 heures à 2-6°C.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

La ribavirine est active contre le virus syncitial respiratoire (VRS).
In vitro, son activité inhibitrice est sélective.

Le mécanisme d'action vis-à-vis du VRS est inconnu mais l'inhibition d'autres virus à ARN ou ADN est due à une compétition de la ribavirine avec la guanosine lors de la formation de l'ARN messager viral.

Pharmacocinétique : pas d'informations spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Bronchiolites infantiles

Cf Tableau XXII (2, 5, 6, 7, 10)

L'efficacité et la tolérance de la ribavirine inhalée dans le traitement des bronchiolites infantiles ont été évaluées par de nombreux auteurs.
Certains ont conclu à l'efficacité et la bonne tolérance de la ribavirine dans le traitement des bronchiolites à VRS (2, 4), d'autres non (7).

- En comparaison à un protocole standard, deux études (5, 6) ont conclu à l'efficacité, supérieure ou identique de la ribavirine inhalée à fortes doses pendant une courte durée, tout en limitant les expositions de l'entourage.

- La ribavirine a été utilisée en inhalation chez des enfants atteints d'une bronchiolite sévère entraînant une détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique (9).

Tous les enfants ont été traités avec succès sans apparition d'effets indésirables notables.
Ces résultats ont été confirmés par une étude (10) qui a de plus montré une diminution de la durée de la ventilation mécanique, de la durée du traitement par l'oxygène et du temps d'hospitalisation.

Grippe

Un essai randomisé contrôlé sur 21 étudiants (11 traités et 10 dans le groupe *placebo*) a montré l'efficacité de la ribavirine inhalée dans le traitement de la grippe (8).
Cependant, un autre essai randomisé en double aveugle a conclu à un manque apparent d'efficacité de la ribavirine dans le traitement de cette pathologie (3).

Fibrose pulmonaire idiopathique

La ribavirine inhalée ne serait pas efficace dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (1).

EFFETS INDÉSIRABLES

- Bronchospasmes, dyspnée régressant à l'administration d'un bronchodilatateur.

- Aggravation de la détresse respiratoire, pneumothorax, pneumonies bactériennes,… nécessitant souvent une ventilation assistée, sont apparus chez des enfants sévèrement malades.

- Quelques cas d'anémies, souvent rencontrées lors d'une administration orale ou parentérale, ont été rapportés.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Infections sévères au Virus Syncitial Respiratoire (VRS) du tractus respiratoire inférieur (traitement commencé avant d'obtenir les résultats des tests diagnostiques mais non poursuivi si une infection à VRS n'est pas diagnostiquée).

Traitement réservé aux patients hospitalisés et devant, pour être efficace, être institué dans les 3 premiers jours de l'infection.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications

Enfants qui nécessitent une ventilation assistée à moins que la surveillance des patients et de l'équipement soit continue, femme en âge de procréer (ribavirine montrée comme tératogène et embryotoxique chez toutes les espèces testées).

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

CONCLUSION DU CNHIM

Bien que la ribavirine bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation dans le traitement des bronchiolites sévères à VRS, son efficacité reste discutée. Son utilisation dans d'autres pathologies comme la grippe ou la fibrose pulmonaire n'a pas non plus montré une réelle efficacité.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Agusti C, Xaubet A, Ballester E et al. Aerosolised ribavirin in patients with advanved cruptogenic fibrosing alveolitis : a pilot study. Thorax 1993 ; **48** (1) : 68-9.

2 - Barry W, Cockburn F, Cornall R et al. Ribavirin aerosol of acute bronchiolitis. Arch Dis Childh 1986 ; **61** (6) : 593-7.

3 - Bernstein DI, Reuman PD, Sherwood JR et al. Ribavirin small-particle-aerosol treatment of influenza B virus infection. Antimicrob Agents Chemother 1988 ; **32** (5) : 761-4

4 - Caramia G, Palazzini E. Efficacy of ribavirin aerosol treatment for respiratory syncitial virus bronchiolitis in infants. J Intern Med Res 1987 ; **15** (4) : 227-33.

5 - Englund JA, Piedra PA, Ahn YM et al. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncitial virus infection. J Ped 1994 ; **125** (4) : 635-41.

6 - Englund JA, Piedra PA, Jefferson LS et al. High dose, short-duration ribavirin aerosol therapy in children with suspected respiratory syncitial virus infection. J Ped 1990 ; **117** (2 Pt 1) : 313-20.

7 - Janai HK, Stutman HR, Zaleska M et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncitial virus bronchiolitis. Ped Inf Dis J 1993 ; **12** (3) : 214-8.

8 - McClung HW, Knight V, Gilbert Beet al. Ribavirin aerosol treatment of influenza B virus infection. Transactions of the Association of American Physicians 1983 ; **96** : 284-93.

9 - Outwater KM, Meissner HC, Peterson MB. Ribavirin administration to infants receiving mechanical ventilation. Am J Dis Child 1988 ; **142** (5) : 512-5.

10 - Smith DW, Frankel LR, Mathers LH et al. A controlled triel of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncitial virus infection. N Engl J Med 1991 ; **325** (1) : 24-9.

Tableau XXII : Ribavirine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Ribavirin aerosol of acute bronchiolitis - 1986 (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la tolérance de la ribavirine inhalée dans le traitement des bronchiolites à VRS ***Méthodologie*** Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par *placebo* 26 enfants ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 (n = 14) : ribavirine - Groupe 2 (n = 12) : chlorure de sodium 0,9 % Posologie : NR Traitement de 18 heures par jour pendant 3 jours. ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Enfants présentant un diagnostic clinique de bronchiolite ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Présence de VRS dans les sécrétions nasales - Toux - Fonctions pulmonaires - Fonctions cardiaques - Crépitations	***Résultats*** - Présence de VRS dans les sécrétions nasales : . Groupe 1 : 10 . Groupe 2 : 10 - Clairance du VRS : pas de différence entre les 2 groupes - Toux, fonctions pulmonaires ou cardiaques et crépitations : amélioration plus rapide dans le groupe ribavirine par rapport au groupe *placebo* ***Tolérance*** Le traitement a bien été toléré cliniquement, hématologiquement ou biochimiquement. ***Conclusion de l'article*** Cette étude suggère que la ribavirine nébulisée pourrait avoir une place dans le traitement de certains cas de bronchiolites.
High dose, short-duration ribavirin aerosol therapy in children with suspected respiratory syncitial virus infection - 1990 (6)		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'inhalation de ribavirine à fortes doses sur une courte durée dans le traitement des bronchiolites à VRS ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 9 enfants 6 à 7 ans ***Schéma thérapeutique*** 60 mg/ml sur 2 heures 3 fois par jour pendant 5 jours. ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Grands enfants chez lesquels une bronchiolite à VRS est suspectée ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Paramètres pharmacocinétiques - Charge virale	***Résultats*** - Taux moyens après la première dose . dans les sécrétions : 1725 ± 2179 µmol/l . dans le plasma : 3,8 ± 2,6 µmol/l - Élimination des sécrétions : demi-vie moyenne = 1,9 ± 0,8 heures Les concentrations plasmatiques ont augmentées progressivement tout au long du traitement pour atteindre un état d'équilibre de 5 à 10 µmol/l. - Charge virale : réduite de plus de 98% après 3 jours de traitement sans émergence de mutants résistants. ***Tolérance*** : bonne ***Conclusion de l'article*** L'inhalation de fortes doses de ribavirine sur une courte durée est bien tolérée par l'ensemble des patients et pourrait permettre une meilleure accessibilité aux soins tout en limitant les expositions pour l'entourage.

Tableau XXII : Ribavirine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

A controlled triel of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncitial virus infection - 1991 (10).

Objectif
Évaluer les bénéfices d'un traitement par ribavirine chez des enfants atteints d'une bronchiolite sévère à VRS nécessitant une ventilation assistée

Méthodologie
Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par *placebo*
28 enfants (dont 7 avec des pathologies sous-jacentes les prédisposant à développer une infection sévère)
âge moyen: 1,4 ± 1,7 mois

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 (n = 14) :
  ribavirine 20 mg/ml
  pendant 2 heures
  nébulisé en continu

- Groupe 2 (n = 14) :
  placebo

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Bronchiolites à VRS sévères nécessitant une ventilation mécanique

Exclusion
NR

Évaluation
- Durée moyenne de la ventilation assistée
- Durée moyenne de supplémentation en oxygène
- Durée moyenne d'hospitalisation

Résultats
Pour les 14 enfants traités:
- Durée moyenne de la ventilation assistée :
  . Groupe 1 : 4,9 jours
  . Groupe 2 : 9,9 jours
  (p = 0,01)

- Durée moyenne de supplémentation en oxygène :
  . Groupe 1 : 8,7 jours
  . Groupe 2 : 13,5 jours
  (p = 0,01)

- Durée moyenne d'hospitalisation
  . Pour tous les enfants
  Groupe 1 : 13,3 jours
  Groupe 2 : 15 jours
  (p = 0,04)

  . Pour tous les enfants sans pathologie sous-jacente
  Groupe 1 : 9 jours
  Groupe 2 : 15,3 jours
  (p = 0,05)

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Chez les enfants nécessitant une ventilation assistée à cause d'une bronchiolite sévère à VRS, le traitement par de la ribavirine inhalée diminue la durée de la ventilation mécanique, la durée du traitement par l'oxygène et la durée d'hospitalisation.

Tableau XXII : Ribavirine nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncitial virus bronchiolitis - 1993 (7).

Objectif
Évaluer l'efficacité et la tolérance de la ribavirine inhalée dans le traitement des bronchiolites à VRS

Méthodologie
Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par *placebo*
19 enfants

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 (n = 10) :
  ribavirine
- Groupe 2 (n = 9) :
  chlorure de sodium 0,9 %

Podologie : NR
Traitement de 18 heures par jour pendant 3 jours.

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Bronchiolites à VRS

Exclusion
Enfants présentant des maladies respiratoires, cardiaques ou immunologiques sous-jacentes

Évaluation
Fonctions pulmonaires (compliance dynamique, résistance pulmonaire totale)
à J1, J2 et J7.

Résultats
- État clinique :
  aucune différence entre les 2 groupes.
- Résistances pulmonaires : diminution chez environ la moitié des enfants de chaque groupe après 24 à 48 heures de traitement.
- Compliance : augmentation chez environ la moitié des enfants de chaque groupe, après 24 à 48 heures de traitement.

À J7, la compliance a augmenté de 30 % dans le groupe placebo et de 210 % dans le groupe traité par ribavirine (p = 0,05).

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Les améliorations observées auparavant dans le traitement des stades précoces d'une bronchiolite à VRS par la ribavirine ne semblent pas être le résultat des changements des fonctions pulmonaires mesurables.

High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncitial virus infectio- 1994 (5).

Objectif
Évaluer l'efficacité de l'inhalation de ribavirine à fortes doses sur une courte durée par comparaison avec le protocole thérapeutique standard dans le traitement des bronchiolites à VRS

Méthodologie
Étude prospective randomisée

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 (n = 32) :
  ribavirine à fortes doses pendant de courtes durées
  6 mg/100 ml pdt 2 h x3 fois par jour (protocole forte dose, courte durée)
- Groupe 2 (n = NR) :
  protocole thérapeutique standard.
  ribavirine : 6 mg/ 300 ml 18 heures par jour (protocole standard)

Administration à l'aide d'un masque à oxygène ou d'un ventilateur.

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Enfants chez lesquels une bronchiolite à VRS est suspectée

Exclusion
NR

Évaluation
- Scores cliniques
- Charges virales
- Fonctions pulmonaires
- Échantillons environnementaux

Résultats
- Scores cliniques
  diminution similaire dans les 2 groupes
- Charges virales
  diminution similaire dans les 2 groupes
- Fonctions pulmonaires
  résultats des tests identiques dans les 2 groupes
- Échantillons environnementaux :
  diminution de la décharge de ribavirine aux alentours des patients recevant une thérapie à fortes doses sur une courte durée au moyen d'un masque à oxygène.

Tolérance
Complications potentielles en relation avec l'aérosolthérapie chez un patient recevant une thérapie standard et chez 2 patients recevant de fortes doses de ribavirine sur une courte durée.

Conclusion de l'article
Les effets de fortes doses d'aérosol de ribavirine sur une courte durée sont similaires à ceux obtenus lors d'un traitement par un protocole

DEUXIÈME PARTIE : MONOGRAPHIES (suite 2)

2. MÉDICAMENTS UTILISÉS HORS AMM DE FAÇON EXPÉRIMENTALE

- Alpha 1-antitrypsine
- Amiloride
- Ciclosporine
- Furosémide
- Héparine
- Interféron gamma
- Interleukine 2
- Morphine
- Prostacycline
- Divers : *Anticancéreux (Cisplatine, 5 fluoro-uracile), Antibiotiques (Streptomycine, Polymyxine B, Bêta-lactamines), Éthanol, Antagonistes des leucotriènes, Uridine triphosphate, Nicotine, Insuline*

Alpha 1-antitrypsine

DCI	alpha 1-antitrypsine
Nom déposé	ALFALASTIN®
Laboratoire	LFB
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Inhibiteur physiologique de l'élastase, la trypsine, la chymotrypsine, la thrombine et les protéases bactériennes.
ATC :	B02AB02
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante :
AMM	il s'agit d'un MDS dont il faut suivre la traçabilité
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Lyophilisat pour usage parentérale*** (IV)
- ***Dosages*** :
- ***Excipients*** : chlorure de sodium, trométanol, glycine

Conservation de la spécialité

Entre + 2 et 8°C et à l'abri de la lumière.
Utilisation immédiate après reconstitution.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

L'alpha 1-antitrypsine est un inhibiteur de l'élastase endogène qui prévient la destruction du tissu pulmonaire.

Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ETUDES CLINIQUES

1. Rappels physiopathologiques

Le déficit congénital en alpha 1-antitrypsine est une anomalie qui se traduit par le développement d'un emphysème.
L'alpha 1-antitrypsine joue, dans les poumons, le rôle d'inhibiteur de l'élastase neutrophile.
Lorsqu'elle est déficiente les poumons sont détruits par l'élastase ; ceci conduit au développement d'un emphysème.

2. Études pharmaco-cliniques

L'administration d'alpha 1-antitrypsine par aérosol a été évaluée chez les patients présentant ce déficit congénital en alpha 1-antitrypsine mais également chez les patients atteints de mucoviscidose.
En effet, les infections chroniques à *Pseudomonas* aeruginosa et à *Staphylococcus aureus* jouent un rôle important dans la destruction pulmonaire des patients atteints de mucoviscidose.
Un afflux pulmonaire massif de neutrophiles, s'accompagnant d'un taux excessif d'élastase neutrophile peut alors être détecté dans le liquide bronchoalvéolaire de ces patients.
La concentration en alpha1-antitrypsine est alors insuffisante pour inhiber la dégradation protéolytique pulmonaire.

L'administration d'alpha 1-antitrypsine par nébulisation permet d'augmenter la concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et donc d'augmenter l'activité anti-élastase neutrophile sans apparition d'effets indésirables (2, 3, 4, 5, 6, 8).
Les fonctions pulmonaires en sont donc améliorées (1, 7).

La neutralisation de l'excès d'élastase neutrophile par administration d'alpha 1-antitrypsine représente une nouvelle voie thérapeutique potentiellement intéressante pour les patients atteints de mucoviscidose (1).

Cf Tableau XXIII (2, 3, 4, 5, 6, 7)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Rares effets indésirables. L'injection doit être arrêtée en cas d'allergie et de réaction anaphylactique.

Voie inhalée

Pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Traitement substitutif des patients présentant un déficit congénital en alpha 1-antitrypsine et souffrant d'emphysème pulmonaire.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Pas de mélange avec aucun autre produit et/ou médicament.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'alpha 1-antitrypsine par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études. De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif. Cependant, son efficacité, par augmentation de la concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et donc de l'activité anti-élastase neutrophile et par amélioration des fonctions pulmonaires, semble avoir été démontrée par l'ensemble des auteurs. Elle pourrait représenter une nouvelle voie thérapeutique potentiellement intéressante pour les patients atteints de mucoviscidose.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Allen ED. Opportunities for the use of aerolized alpha 1-antitrypsin for the treatment of cystic fibrosis [Review][61 refs]. Chest 1996 ; **110** (6 Suppl.) : 256s-260s.

2 - Ferrer Calvete J, Aznar Lucea J, Morales et al. An alpha 1-antitrypsin aerosol in the treatment of cystic fibrosis. An Esp Ped 1996 ; **44** (2): 109-11

3 - Hubbard RC, Brantly ML, Sellers SE et al. Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in alpha 1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of alpha 1-antitrypsin. Ann Int Med 1989 ; **111** (3) : 206-12.

4 - Hubbard RC, McElvaney NG, Birrer P et al. A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis. N Eng J Med 1996 ; **326** : 812-5.

5 - Hubbard RC, McElvaney NG, Sellers SE et al. Recombinant DNA-produced alpha 1-antitrypsin administered by aerosol augments lower respiratory tract antineutrophil elastase defenses in individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency. J Clin Invest 1989 ; **84** (4) : 1349-54.

6 - McElvaney NG, Hubbard RC, Birrer P et al. Aerosol alpha 1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. Lancet 1991; **337** (8738) : 392-4.

7 - Ranasinha C, Assoufi B, Shak S et al. Efficacity and safety of short-term administration of aerosolized alpha 1-antitrypsin in adults with stable stage cystic fibrosis. Lancet 1993 ; **342** (8865) : 199-202.

8 - Vogelmeier C, Kirlath I, Warrington S et al. The intrapulmonary half-life and safety of aerolized alpha 1-protease inhibitor in normal volunteers. Am J Resp Crit Care Med 1997 ; **155** (2) : 536-41.

Tableau XXIII : Alpha 1-antitrypsine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Anti-neutrophil-elastase defenses of the lower respiratory tract in alpha 1-antitrypsin deficiency directly augmented with an aerosol of alpha 1-antitrypsin - 1989 (3).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'alpha 1-antitrypsine humaine purifiée nébulisée quant à l'augmentation des défenses antiélastases du tractus respiratoire inférieur chez les patients avec déficience en alpha 1-antitrypsine ***Méthodologie*** Étude non randomisée. 12 patients 8 hommes et 4 femmes âge moyen : 42 ans ***Schéma thérapeutique*** Alpha 1- antitrypsine 100 mg nébulisé toutes les 12 heures pendant 7 jours ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Patients présentant un déficit en alpha 1-antitrypsine avec emphysème moyen à modéré ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide bronchoalvéolaire - Capacité antiélastase neutrophile - Passage à travers l'épithélium respiratoire	***Résultats*** - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide bronchoalvéolaire : augmentation de 0,28 à 5,86 µM - Capacité antiélastase neutrophile augmentation de 0,78 à 4,16 µM - Passage à travers l'épithélium respiratoire : l'alpha 1-antitrypsine est détectable dans la circulation systémique ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effets indésirables. ***Conclusion de l'article.*** L'administration d'alpha 1-antitrypsine humaine purifiée par voie inhalée pendant une courte durée chez les patients présentant un déficit en alpha 1-antitrypsine est réalisable avec une bonne tolérance entraînant un retour à la normale des défenses antiélastases neutrophiles dans le tractus respiratoire inférieur. Cette voie d'administration mérite une évaluation à long terme comme une alternative à la voie parentérale.
Recombinant DNA-produced alpha 1-antitrypsin administered by aerosol augments lower respiratory tract antineutrophil elastase defenses in individuals with alpha 1-antitrypsin deficiency 1989 - (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité d'un aérosol d'alpha 1-antitrypsine chez des patients présentant un déficit en alpha 1-antitrypsine ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 16 patients (14 homozygotes Z) 10 hommes et 6 femmes, ***Schéma thérapeutique*** Alpha 1- antitrypsine 10 mg (n 2), 50 mg (n = 2), 100 mg (n = 5) et 200 mg (n = 7) Administration unique par l'intermédiaire d'un nébuliseur Mallinckrodt® (MMAD des particules < 3µm). ***Durée de l'étude :*** NR NR : non renseigné	***Inclusion*** Patients présentant un déficit en alpha 1-antitrypsine avec emphysème moyen à modéré. ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Activité antiélastase neutrophile - Détection d'alpha 1-antitrypsine dans le sérum	***Résultats*** - Activité antiélastase neutrophile : augmentation proportionnelle à la dose administrée et au temps 40 fois supérieure, 4 heures après l'administration de 200 mg par rapport à celle avant l'aérosol ($p < 0,01$) et 5 fois supérieure, 24 heures après ($p < 0,01$) - Détection d'alpha 1-antitrypsine dans le sérum : 8 heures après l'aérosol pour un patient et 24 heures pour les autres, par perméabilité de l'épithélium du tractus respiratoire inférieur, nulle à 48 heures ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effets indésirables immédiats ou retardés ***Conclusion de l'article*** Ces observations montrent que l'administration d'alpha 1-antitrypsine par nébulisation est bien tolérée et augmente significativement l'activité antiélastase. C'est une thérapie réalisable mais d'autres études sont nécessaires pour établir l'efficacité clinique à long terme de cette thérapie.

Tableau XXIII : Alpha 1-antitrypsine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Aerosol alpha 1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis - 1991 (6).		
Objectif Évaluer la tolérance et de l'efficacité de l'alpha 1-antitrypsine en aérosol chez des patients atteints de mucoviscidose ***Méthodologie*** - 17 patients atteints de mucoviscidose 9 hommes et 8 femmes âge moyen : 28 ans et - 12 volontaires sains 4 hommes et 8 femmes âge moyen : 29 ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 (n = 5 mucoviscidose) : alpha 1-antitrypsine humaine purifiée 120 mg/kg en IV 1 fois par semaine pendant 4 semaines - Groupe 2 (n = 12 mucoviscidose) : alpha 1-antitrypsine humaine purifiée 1,5 à 3 mg/kg toutes les 12 heures nébulisée pendant 1 semaine - Groupe 3 (n = 12 volontaires) : idem Groupe 2 ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Concentration d'alpha 1-anti-trypsine dans le liquide bronchoalvéolaire - Effets indésirables	***Résultats*** Concentration d'alpha 1-anti-trypsine dans le liquide bronchoalvéolaire : - identiques chez les patients atteints de mucoviscidose et les volontaires sains et supérieurs par rapport aux taux de base ($p < 0,05$) - proportionnels à la dose nébulisée (4 heures après la nébulisation) . pour 1,5 mg/kg : 8,8 µmol/l . pour 3 mg/kg :12,4 µmol/l - à 8 µmol/l, il y a inhibition complète de l'activité antiélastase neutrophile. ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effets indésirables. ***Conclusion de l'article*** Cette étude montre que l'administrationd'alpha 1-antitrypsine en aérosol est suffisante pour augmenter les taux d'un facteur 2 ou 3 par rapport aux taux de base, pour supprimer l'élastase neutrophile, pour augmenter la formation de complexes alpha 1-antitrypsine/élastase et pour augmenter les défenses de l'épithélium respiratoire
Efficacity and safety of short-term administration of aerosolized alpha 1-antitrypsin in adults with stable stage cystic fibrosis - 1992 (7).		
Méthodologie Étude contrôlée en double aveugle randomisée de phase II 71 patients âge : 16 à 55 ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe alpha 1-antitrypsine (n = 36) : 2,5 mg - Groupe *placebo* (n =3 5), 2 fois par jour pendant 10 jours, nébulisée par l'intermédiaire d'un générateur d'aérosol pneumatique (Acorn II) ou ultrasonique (Pulmo-Aide) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Patients atteints de mucoviscidose, stables cliniquement ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - FEV	***Résultats*** - VEMS : . alpha 1-antitrypsine : augmentation de 13,3 % . placebo : chute de 0,2 % ($p < 0,001$) - FEV : . alpha 1-antitrypsine : augmentation de 7,2 % . placebo : chute de 2,3 % (p : non significatif) ***Tolérance*** Bonne tolérance. Pas de réaction anaphylactique ***Conclusion de l'article*** L'administration d'alpha 1-antitrypsine de courte durée chez les patients cliniquement stables atteints de mucoviscidose est bien tolérée et permet d'améliorer leurs fonctions pulmonaires.

- VEMS : volume expiratoire maximal seconde
- NR : non renseigné

Tableau XXIII : Alpha 1-antitrypsine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
An alpha 1-antitrypsin aerosol in the treatment of cystic fibrosis - 1996 (2).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'alpha 1-antitrypsine en aérosol chez des patients atteints de mucoviscidose avec infection chronique à *P. aeruginosa* ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 4 patients ***Schéma thérapeutique*** Alpha 1-antitrypsine (PROLASTIN®) administrée par nébulisation pendant 8 jours. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose avec infection chronique à *P. aeruginosa* ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide bronchoalvéolaire - Activité de l'élastase antineutrophile	***Résultats*** - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide bronchoalvéolaire : augmentation significative par rapport au taux de base ($p < 0,05$) - Activité de l'élastase antineutrophile : augmentation significative par rapport au taux de base ($p < 0,05$) ***Conclusion de l'article*** Ces résultats encouragent les auteurs à réaliser des études ultérieures en traitant les patients sur une durée plus longue afin de prévenir l'apparition de maladies pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose.
A preliminary study of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease I in the treatment of cystic fibrosis - 1996 (4).		
Objectif Évaluer la tolérance et de l'efficacité de l'alpha 1-antitrypsine en aérosol chez des patients atteints de mucoviscidose ***Méthodologie*** Étude en simple aveugle 16 patients 6 hommes et 10 femmes âge moyen 27 ans ***Schéma thérapeutique*** - 3 patients ont reçu une dose croissante journalière pendant 7 jours : de 0,1 à 20 mg. - 13 autres patients ont reçu une dose fixe journalière pendant 6 jours : 20 mg (n = 4), 30 mg (n = 5) et 40 mg (n = 4) Solution administrée (4 mg/ml, pH = 7 ± 1,0) par un générateur d'aérosol : Acorn II (Marquest) ou ultrasonique Pulmoaid (DeVilbiss). ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Capacité respiratoire - CVF - VEMS - Concentration sérique d'alpha 1-antitrypsine - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide bronchoalvéolaire	***Résultats*** - Capacité respiratoire : amélioration : 11/16 patients - CVF et VEMS : augmentation significative par rapport aux valeurs de base ($p < 0,01$) pour toutes les doses - Concentration sérique d'alpha 1-antitrypsine légère augmentation du taux sérique d'alpha 1-antitrypsine pour 7/16 patients - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide bronchoalvéolaire : augmentation significative par rapport au taux de base ($p < 0,01$) ***Tolérance*** : bonne ***Conclusion de l'article*** Cette étude préliminaire et courte démontre que l'alpha 1-antitrypsine nébulisée est une méthode efficace pour améliorer les fonctions respiratoires des patients atteints de mucoviscidose. Administration facile et bonne tolérance. Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

CVF : capacité vitale forcée
NR : non renseigné
VEMS : VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau XXIII : Alpha 1-antitrypsine nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
The intrapulmonary half-life and safety of aerolized alpha 1-protease inhibitor in normal volunteers - 1997 (8).		
Objectif Évaluer la durée d'action de l'alpha 1-antitrypsine nébulisée et la possibilité d'apparition d'effets indésirables chez les volontaires sains ***Méthodologie*** 29 volontaires sains 20 hommes et 9 femmes âge 20 à 37 ans divisés en 5 groupes de 6 (sauf pour le groupe 1 2H où n = 5) en fonction du temps séparant le lavage bronchoalvéolaire de l'inhalation (0,5-6-12 - 24 - 36 heures). ***Schéma thérapeutique*** Alpha 1-antitrypsine 200 mg en dose unique de (volume final = 8 ml) à l'aide d'un nébuliseur Pari-Master® (MMAD : 3,3 µm) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Volontaires sains ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire - Activité antineutrophile - Activité antiélastase - Demi-vie pulmonaire	***Résultats*** - VEMS : légère diminution mais significative par rapport aux valeurs de base ($p < 0,0004$ à 12 heures ; $p = 0,06$ à 36 heures) - Concentration d'alpha 1-antitrypsine dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire : augmentation significative ($p = 0,0006$) - Activité antineutrophile augmentation significative comparé à l'activité de base ($p = 0,13$) - Activité antiélastase doublement par rapport à l'activité de base à 36 heures - Demi-vie pulmonaire : . concentration en alpha 1-antitrypsine = 69,2 heures . activité antiélastase = 53,2 heures ***Tolérance*** Pas d'observation d'effets indésirables mis à part céphalées et nausées ***Conclusion de l'article*** L'administration chez le volontaire sain a montré que l'inhalation d'alpha 1-antitrypsine pouvait être un traitement bien toléré et efficace pour les personnes présentant un déficit sévère en alpha 1-antitrypsine. Des études ultérieures sont nécessaires.

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Amiloride

DCI	Amiloride
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification Pharmacothérapeutique Thériaque : ATC :	 Diurétique d'épargne potassique C03DB01
Renseignements administratifs	*Pas de forme injectable en France*

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

■ **Présentation** et **conservation de la spécialité** : NR

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ Mécanisme d'action

Doué d'une activité natriurétique, diurétique et antihypertensive modérée, ultrafiltré par le glomérule rénal, l'amiloride, *per os*, agit principalement au niveau des échanges Na/K dans le tube contourné distal du néphron.
Il augmente l'excrétion ionique du sodium et diminue l'excrétion des ions potassium et hydrogène.

L'effet diurétique de l'amiloride est dû au blocage des canaux sodiques des cellules tubulaires du néphron. Le pôle apical des cellules épithéliales des voies aériennes possède des canaux similaires.

■ Pharmacocinétique (3)

Une dose unique d'amiloride inhalée chez des patients atteints de mucoviscidose modérée entraîne une exposition systémique minimale comparée à une administration orale.

La biodisponibilité du produit est identique chez les adolescents et les adultes.
Le pic plasmatique précoce observé suite à une administration par aérosol d'amiloride suggère une absorption rapide à travers l'épithélium pulmonaire (3, 8).

ETUDES CLINIQUES

1. Mucoviscidose

Cf Tableau XXIV (1, 2, 3, 4, 8, 10, 12)

L'amiloride, administré par inhalation, a été testé dans le traitement de la mucoviscidose.

Au cours de la mucoviscidose, une imperméabilité de la membrane épithéliale au chlore et une absorption anormalement élevée du sodium sont observés et responsables en partie de l'altération des propriétés rhéologiques du mucus bronchique.

L'efficacité de l'amiloride inhalé chez les patients atteints de mucoviscidose a été démontrée par de nombreux auteurs.
Cette efficacité, dose dépendante (11), serait due à une augmentation de la clairance mucocilliaire et de la toux (supérieure pour la clairance mucocilliaire) (1, 4, 5) par diminution de la réabsorption de sodium et donc diminution de la viscosité et de l'élasticité du mucus bronchique (4, 5, 10).

Cependant, les résultats de l'utilisation au long cours de l'amiloride inhalé sont décevants.

En effet, dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, réalisée chez 23 patients atteints de mucoviscidose (11), n'a pas confirmé les effets bénéfiques de l'amiloride décrits au cours des études précédentes.
Une étude importante rélisée en France chez 141 patients, grace au soutien de l'Association Française de lutte contre la mucoviscidose s'est avérée également décevante (8)

L'amiloride, pris au long cours, semble donc avoir un rôle additionnel négligeable dans le traitement de la mucoviscidose mais pourrait garder un rôle dans la prise en charge des stades peu évolués de la maladie.

2. Bronchoconstriction

L'amiloride inhalé a été évalué pour son éventuel effet protecteur de la bronchoconstriction induite dans l'asthme.
Des résultats contradictoires ont été rapportés.
Si une étude (7) a démontré que les aérosols d'amiloride semblent sans effet sur la bronchoconstriction induite par une hyperventilation en air froid, une autre étude (8), a montré qu'ils préviennent la bronchoconstriction induite par la nébulisation d'eau distillée chez 12 enfants asthmatiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie orale

- Hyperkaliémie surtout chez les personnes âgées, diabétiques ou présentant une fonction rénale altérée,
- Hyponatrémies
- Troubles gastro-intestinaux
- Manifestations en rapport avec la diurèse (sécheresse buccale, soif, paresthésie, vertiges, étourdissements, faiblesse générale, fatigabilité, crampes musculaires et hypotension orthostatique)
- Rashs, prurits
- Céphalées
- Douleurs dorsales ou thoraciques, du cou, des épaules ou des extrémités
- Angor, troubles du rythme, palpitations
- Troubles psychiques mineurs
- Divers : impuissance, polyurie, dysurie, spasmes vésicaux, mictions fréquentes, toux, congestion nasale, troubles visuels, augmentation de la pression intraoculaire, bourdonnements d'oreille et alopécie.

Voie inhalée

Les aérosols d'amiloride sont très bien tolérés, sans aucun effet systémique (1, 4) et n'ont aucune action antimicrobienne ou bronchodilatatrice (4).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Oedèmes d'origine cardiaque, ascites, œdèmes des cirrhotiques et hypertension artérielle.

Son rôle essentiel est l'épargne de potassium chez les malades soumis à un traitement diurétique, qui pourrait présenter des pertes potassiques excessives, surtout en période de diurèse importante, pendant les traitements au long cours par les thiazidiques ou d'autres diurétiques (indication AMM des formes systémiques).

Posologie

Une administration par un générateur d'aérosol ultrasonique (Fisoneb) semble plus efficace, plus rapide et plus acceptable pour le patient comparée à une administration pneumatique (9).

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Caractères physicochimiques

Poudre légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'amiloride par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée a permis de retrouver un petit nombre d'études.
De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles (= inhérent à la pathologie), il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.

Cependant, l'amiloride administré par nébulisation semble avoir un rôle additionnel négligeable dans la prise en charge au long cours de la mucoviscidose mais pourrait garder un rôle dans la prise en charge des formes peu évoluées de mucoviscidose.

Malgré une bonne tolérance, la diminution de la compliance pourrait être due à un grand nombre de nébulisations quotidiennes).
Quoi qu'il en soit l'amiloride nébulisé est abandonné par les cliniciens traitant des patients mucolytiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - App EM, King M, Helfesrieder R et al. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy. Am Rev Resp Dis 1990 ; **141** (3) : 605-1.

2 - Graham A, Hasani A, Alton EW et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur Resp J 1993 ; **6** (9) : 1243-8.

3 - Jones KM, Liao E, Hohneker Ket al. Pharmacokinetics of amiloride after inhalation and oral administration in adolescents and adults with cystic fibrosis. Pharmacotherapy 1997 ; **17** (2) : 263-70.

4 - Knowles MR, Church NL, Waltner WE et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. N Eng J Med 1990 ; **322** (17) : 1189-94.

5 - Lindemann H, Becker T, Bittner P et al. Elimination of secretions in cystic fibrosis patients under amiloride inhalation. Pneumologie 1990 ; **44** (10) : 1148-50.

6 - Mochizuki H, Shimizu T, Shigeta M et al. Effect of inhaled amiloride on water-induced bronchoconstriction in asthmatic children. Am J Resp Crit Care Med 1994 ; **150** (2) : 555-7.

7 - Netzel M, Hopp RJ, Buzzas R et al. Effect of inhaled amiloride on the bronchial response to methacholine and cold air hyperventilation challenges. Chest 1993 ; **103** (2): 484-7.

8 - Noone PG, Regnis JA, Liu X et al. Airway deposition and clearance and systemic pharmacokinetics of amiloride following aerosolization with an ultrasonic nebulizer to normal airways. Chest 1997 ; **112** (5) : 1283-90.

8 - Pons G, Marchand MC, Foucard C et al. French multicenter randomised, double blind placebo controlled trials of nebulised amiloride in cystic fibrosis patients. pediatric Pulmonol 1995 ; 20 : 233-4.

10 - Thomas SH, O'Doherty MJ, Graham A et al. Pulmonary deposition of nebulised amiloride in cystic fibrosis: comparison of two nebulisers. Thorax 1991 ; **46** (10) : 717-21

11 - Tomkiewicz RP, App EM, Zayas JG et al. Amiloride inhalation therapy in cystic fibrosis. Influence on ion content, hydration, and rheology of sputum. Am Rev Resp Dis 1993 ; **148** (4 Pt 1) : 1002-7.

12 - Visca A, Bignamini E. Concentration of inhaled amiloride in cystic fibrosis. Lancet. 1996 ; **347** (9008) : 1126.

Tableau XXI : Amiloride nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Pulmonary deposition of nebulised amiloride in cystic fibrosis: comparison of two nebulisers - 1991 (10).		
Objectif Comparer et quantifier la déposition pulmonaire d'un aérosol d'amiloride produit par 2 systèmes de nébulisation ***Méthodologie :*** 8 patients ***Schéma thérapeutique*** Amiloride (1mg dans 3 ml de NaCl) nébulisé par un générateur pneumatique (système 22 avec un compresseur CR 60) et un générateur ultrasonique (Fisoneb) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Mucoviscidose ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Déposition pulmonaire totale moyenne - Vitese de déposition pulmonaire	***Résultats*** - Déposition pulmonaire totale moyenne : . appareil pneumatique = 57 µg . appareil ultrasonique = 103 µg - Vitese de déposition pulmonaire : . appareil pneumatique = 7-8 minutes . appareil ultrasonique = 4-5 minutes ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effets indésirables ***Conclusion de l'article*** Les 2 nébuliseurs semblent d'intérêt équivalent pour délivrer la quantité totale d'amiloride mais le traitement avec le générateur d'aérosol ultrasonique est plus rapide, plus efficace et mieux accepté par les patients

Tableau XXIV : Amiloride nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. A rational approach to cystic fibrosis therapy - 1990 (1).

Objectif
Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'amiloride par inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose.

Méthodologie
Type d'étude : NR
23 patients

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 : amiloride 10^{-3}M
- Groupe 2 : NaCl 0,9 %
- Nébulisation 2 fois par jour

Durée de l'étude : 3 semaines (6/23 patients)

Inclusion
Mucoviscidose

Exclusion
NR

Évaluation
- Clairance mucociliaire
- Durée d'action

Résultats
- Clairance mucociliaire :
augmentation après inhalation aiguë d'amiloride ($p < 0,001$) comparé au groupe *placebo* (déposition bronchique : 0,07 mg d'amiloride)

Après 3 semaines de traitement, augmentation des valeurs de clairance (mucociliaire et de toux) ($p < 0,01$).

Après administration de sérum physiologique, les valeurs de clairance sont restées identiques aux valeurs de base.

- Durée d'action (amiloride) : au moins 40 min

Tolérance : pas d'apparition d'effet indésirable

Conclusion de l'article
L'administration d'amiloride par voie inhalée à long ou à court terme est capable d'augmenter les valeurs de clairance (mucociliaire et de toux) chez les patients atteints de mucoviscidose.

A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis - 1990 (4).

Objectif
Évaluer l'influence de l'inhibition de l'absorption excessive de sodium induite par l'amiloride inhalé sur l'évolution de la mucoviscidose

Méthodologie
Étude en double aveugle contre placebo (excipient seul), cross over
18 patients

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 : amiloride 5 mmol/l (hydrochloride d'amiloride dans du sérum physiologique 0,3 % ; pH = 7)
- Groupe 2 : *placebo* (excipient seul)
- 3,5 ml, 4 fois par jour
nébuliseur DeVilbiss 646 et générateur PulmoAide DeVilbiss

Durée de l'étude : 1 an

Inclusion
Mucoviscidose

Exclusion
NR

Évaluation
- Capacité vitale forcée
- Index de viscosité et d'élasticité du mucus
- Clairance mucociliaire
- Toux

Résultats
14 patients ont terminé le protocole

- Capacité vitale forcée :
. amiloride : réduction de 1,44 ml/j
. *placebo* : réduction de3,39 ml/j ($p < 0,004$)

- Index de viscosité et d'élasticité du mucus :
. amiloride : amélioration
. *placebo* : pas d'amélioration

- Clairances mucociliaire et la toux
. amiloride : amélioration
. *placebo* : pas d'amélioration

Tolérance
Pas d'apparition d'effet indésirable

Conclusion de l'article
Cette étude préliminaire permet de conclure que l'amiloride administré par nébulisation chez l'adulte atteint de mucoviscidose est très bien toléré.
La diminution lente de la capacité vitale forcée et l'amélioration de la viscosité et de l'élasticité du mucus bronchique suggère un effet clinique bénéfique mais des études ultérieures sont nécessaires

NR : non renseigné

Tableau XXIV : Amiloride nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Concentration of inhaled amiloride in cystic fibrosis - 1996 (12).

Objectif
Évaluer la dose efficace d'amiloride pour une amélioration significative des fonctions pulmonaires chez des malades atteints de mucoviscidose

Méthodologie
Étude en double aveugle
12 patients

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 : amiloride 1 mmol/l (dans du sérum physiologique 0,9 %)
- Groupe 2 : amiloride 7,5 mmol/l (dans du sérum physiologique 0,9 %)
- Nébulisation par un générateur d'aérosol pneumatique d'un volume total de 4 ml pdt 10 jours

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Mucoviscidose

Exclusion
NR

Évaluation
Fonctions pulmonaires : VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde)

Résultats
VEMS :
- Groupe 1 : 10,5 % en moyenne ($p < 0,01$)
- Groupe 2 : 38,67 % en moyenne ($p < 0,01$)
Donc, amélioration bien supérieure dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p < 0,003$)

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
L'amiloride inhalé à la dose de 7,5 mmol/l est significativement plus efficace au niveau de l'amélioration des fonctions pulmonaires que l'amiloride à la dose de 1mmol/L.
Des études ultérieures sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis - 1993 (2).

Objectif
Évaluer l'efficacité de l'amiloride inhalée dans le traitement de la mucoviscidose

Méthodologie
Étude en double aveugle contre *placebo*, croisée
12 hommes et 4 femmes
âge moyen 24 ans (de 9 à 47 ans)

Schéma thérapeutique
- Groupe 1 : amiloride 1 mg/ml (dans du NaCl 0,13 %)
- Groupe 2 : *placebo* (NaCl 0,13 %)

Nébulisation par générateur ultrasonique
4,5 ml 4 fois par jour

Durée de l'étude : 2 x 6 mois.

Inclusion
Mucoviscidose

Exclusion NR

Évaluation
Fonctions pulmonaires (VEMS, CVF)
Saturation en oxygène, poids des patients, volume, rhéologie, cultures des sécrétions bronchiques, urée sérique, électrolytes sériques, nombre de globules blancs, fréquence des exacerbations infectieuses
- Compliance

Tolérance :
14/23 terminent l'étude
1 n'a pas supporté le goût de l'amiloride, 3 se sont plaint de bronchospasme juste après la nébulisation.

Résultats
- VEMS, CVF, saturation en oxygène, poids des patients, volume, rhéologie, cultures des sécrétions bronchiques, urée sérique, électrolytes sériques, nombre de globules blancs, fréquence des exacerbations infectieuses :
pas de changement significatif durant chaque période de traitement.

- Compliance : 85 % en moyenne dans la période de traitement et 81% dans la période *placebo*.

Conclusion de l'article
Même si cette étude confirme que la nébulisation de l'amiloride est bien toléré, les auteurs sont incapables de confirmer les bénéfices de l'amiloride dans le traitement de la mucoviscidose montrés dans les essais antérieurs : l'amiloride nébulisé n'offre aucun effet bénéfique. De plus cette étude démontre aussi les conséquences que peut entraîner la nébulisation 4 fois par jour sur la compliance

CVF : capacité vitale forcée
VEMS : volume expiratoire maximal seconde
NR : non renseigné

Tableau XXIV : Amiloride nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Pharmacokinetics of amiloride after inhalation and oral administration in adolescents and adults with cystic fibrosis - 1997 (3).

Objectif
Comparer la pharmacocinétique de l'amiloride administré par voie orale et inhalée chez des adolescents et des adultes atteints de mucoviscidose modérée à moyenne

Méthodologie
Essai de pharmacocinétique randomisé ouvert croisé
9 adolescents et 10 adultes

Schéma thérapeutique
- 1) Amiloride voie orale
  10 mg (solution à 1mg/ml)
- 2) Amiloride inhalée
  4,5 ml (1 mg/ml en solution dans du NaCl 12 %)
  (nébuliseur DeVilbiss 646)

7 à 28 jours entre les deux phases

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Mucoviscidose modérée à moyenne

Exclusion

Évaluation
- Pic de concentration maximale
- Demi-vie
- Dose nébulisée estimée
- Concentration plasmatique après inhalation

Résultats
* *Administration orale* :
- pic de concentration maximale :
. sujets adultes : 20,6 ng/ml à 1,2 heures
. adolescents : 21,7 ng/ml à 0,6 heure
- demi-vie :
. sujets adultes : 16 heures
. adolescents : 13,4 heures

* *Administration par nébulisation* :
- pic de concentration maximale :
  2 pics chez 14 sujets sur 19
. sujets adultes :
  1,57 ng/ml à 0,5 heure et 1,37 ng/ml à 4 heures
. adolescents
  1,49 ng/ml à 0,5 heure et 1,52 ng/ml à 3,3 heures
- dose nébulisée estimée :
. sujets adultes : 1,91 mg
. adolescents : 2,28 mg
- Concentration plasmatique :
. sujets adultes : 14,4 ng.h/ml
. adolescents : 15,4 ng.h/ml

Tolérance
Pas d'apparition d'effets indésirables

Conclusion de l'article
La moyenne des concentrations plasmatiques après inhalation est significativement inférieure à celle après une administration orale
Le deuxième pic de concentration plasmatique serait dû à une ingestion orale d'amiloride inhalé alors que le premier pic serait dû à une absorption pulmonaire
Une dose unique d'amiloride en inhalation chez les patients atteints de mucoviscidose modérée à moyenne permet une exposition systémique minimale comparée à une dose unique par voie orale et la biodisponibilité est pratiquement identique chez les adultes et les adolescents

NR : non renseigné

Ciclosporine

DCI	Ciclosporine
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Immunosuppresseur
ATC :	L04AA01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

■ Présentation

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

■ Conservation de la spécialité

Stable pendant + de 72 heures après reconstitution dans du glucose 5% ou sous forme d'émulsion lipidique à température ambiante et à l'abri de la lumière.
Stable 8 heures après reconstitution avec du NaCl 0, 9%.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ Mécanisme d'action

La ciclosporine agit par inhibition des réactions immunitaires à médiation cellulaire, par inhibition de la production et de la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2, et en bloquant spécifiquement et réversiblement les lymphocytes quiescents, en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire.

■ Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

La ciclosporine permet la prolongation de la survie des allogreffes d'organes et de moelle osseuse.

Généralement, les traitements immunosuppresseurs administrés par voie systémique après allogreffe sont responsables d'apparition d'effets indésirables fréquents et graves.

L'administration systémique de ciclosporine ne supprime pas uniformément l'immunité pulmonaire ce qui conduit au rejet du greffon chez les transplantés pulmonaires.
L'application directe de la ciclosporine au niveau de l'épithélium respiratoire pourrait permettre d'obtenir de fortes concentrations pulmonaire avec un minimum d'effets indésirables.

L'efficacité de la ciclosporine administrée en aérosol a été étudiée et démontrée par de nombreux auteurs (3, 4, 5).
La ciclosporine peut être dissoute dans l'alcool éthylique, le propylène glycol ou bien incorporée à des liposomes de phospholipides.
Dans ce dernier cas (1), le diamètre des particules est de 2 µm, ce qui permet une distribution dans le tractus respiratoire. L'activité biologique est alors identique à celle de la ciclosporine A libre.

Mais malgré une granulométrie optimale de l'aérosol, il a été montré (5), par méthode isotopique, d'importantes variations inter-individuelles de déposition régionale pulmonaire de l'aérosol chez des greffés pulmonaires.

Tableau XXV (2, 3, 4, 5)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie orale

Insuffisance rénale, hypertension artérielle, élévation transitoire de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines et des gamma-GT, élévation de l'uricémie, des lipides sanguins, tremblement des extrémités, paresthésie, hypertrichose, œdème du visage et signes de rétention hydrosodée et troubles gastro-intestinaux.

Voie inhalée : cf études cliniques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications AMM (voie orale)
Traitement des greffes d'organes, de moelle osseuse et de tissus pour prévenir le rejet du greffon
En deuxième intention : traitement des syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants avec lésions glomérulaires minimes ou hyalinoses segmentaires et focales primitives ; traitement des formes sévères et étendues de psoriasis ; traitement des formes sévères de dermatites atopiques de l'adulte, traitement des formes actives et sévères de polyarthrites rhumatoïdes, traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses en cas d'échec de la corticothérapie.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités : pas d'informations spécifiques

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la ciclosporine par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.
De plus, ces études, toujours réalisées par la même équipe, ont des effectifs souvent trop faibles et il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.
Cependant, son efficacité semble admise par certaines équipes (2, 3, 4) malgré des variations interindividuelles importantes. L'administration par nébulisation de ciclosporine semble dépourvue d'effets systémiques mais pas d'effets indésirables locaux.
Des études avec un nombre plus important de patients, étudiant la topographie de dépôt du médicament en fonction de différents paramètres comme la ventilation ou l'anatomie pulmonaire sont nécessaires pour confirmer l'ensemble de ces résultats

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Gilbert BE, Wilson SZ, Garcon Nmet al. Characterization and administration of ciclosporine liposomes as a small-particle aerosol. Transplantation 1993 ; **56** (4) : 974-7.

2 - Iacono AT, Keenan RJ, Duncan SR et al. Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection. Am J Resp Crit Care Med 1997 ; **153** (4 Pt 1) : 1451-5.

3 - Iacono AT, Smaldone GC, Keenan RJ et al. Dose-related reversal of acute lung rejection by aerolized cyclosporine. Am J RespCrit Care Med 1997 ; **155** (5) : 1690-8.

4 - Keenan RJ, Iacono A, Dauber JH et al. Treatment of refractory acute allograft rejection with aerolized cyclosporine in lung transplant recipients. J Thor Cardiovasc Surg 1997 ; **113** (2) : 335-40 ; discussion 340-1.

5 - O'Riardan TG, Iacono AT, Keenan Rjet al. Delivery and distribution of aerosolized cyclosporine in lung allograft recipients. Am J Resp Crit Care Med 1995 ; **151** (2 Pt 1) : 516-21.

Tableau XXV : Ciclosporine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Delivery and distribution of aerosolized cyclosporine in lung allograft recipients - 1995 (5).

Objectif
Identifier les facteurs déterminant la délivrance et la distribution de la ciclosporine nébulisée dans les poumons des patients avec rejet aigu du greffon pulmonaire

Méthodologie
Type d'étude : NR
5 patients
âge : 28 à 49 ans
3 femmes et 2 hommes

Schéma thérapeutique
Ciclosporine A : 50 mg/ml
(poudre diluée dans l'éthanol 95 % en mélange avec du Technetium 99m)
Inhalation de 4 à 6 ml à l'aide d'un nébuliseur AeroTech II

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients avec rejet aigu du greffon pulmonaire
(3 patients ont eu greffe d'un seul poumon et 2 ont eu une greffe des 2 poumons)

Exclusion
NR

Évaluation
- Dose parvenant aux poumons
- Dépôt préférentiel
- Corrélation entre déposition pulmonaire et ventilation
- Corrélation entre dépôtn et perfusion locale

Résultats
- Dose parvenant aux poumons
20 à 53 mg soit 0,097 à 0,175 mg par milligramme placé dans la cuve du nébuliseur
- Dépôt préférentiel
. greffon : 2 patients
. poumon sain : 1 patient
Dépôt irrégulièr marqué
- Corrélation entre déposition pulmonaire et ventilation : significative (p = 0,014)
- Corrélation entre déposition et perfusion locale : significative (p < 0,0001)

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
La ventilation est un facteur important dans ledépôt pulmonaire de la ciclosporine inhalée mais ce n'est pas le seul intervenant chez ces patients. La variété de la déposition pulmonaire chez ces patients semble être due à l'interaction avec la ventilation et l'anatomie régionale. La mesure de la déposition pulmonaire est nécessaire dans les études initiales testant l'efficacité de la thérapie inhalée.

Treatment of refractory acute allograft rejection with aerolized cyclosporine in lung transplant recipients - 1997 (4).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la ciclosporine A inhalée dans le traitement des rejets aigus de greffons pulmonaires réfractaires ne répondant pas aux traitements conventionnels

Méthodologie
Type d'étude : NR
18 patients (rejet allogreffe pulmonaire réfractaire aux stéroïdes et aux globulines antilymphocytaires)

Schéma thérapeutique
- Groupe ciclosporine nébulisée (n = 18): 300 mg/ml
pendant 10 jours consécutifs
puis 3 jours par semaine
- Groupe contrôle (n = 23) : thérapie conventionnelle

Durée de l'étude : NR

sInclusion
Patients avec rejet aigu de greffe pulmonaire réfractaire aux traitements conventionnels

Exclusion
NR

Évaluation
- Histologie
- Fonctions pulmonaires

Remarque : 2 patients ont été incapable de tolérer le traitement et ont été exclus de l'étude

Résultats
- Histologie : amélioration significative chez 14/16 patients après 37 jours de nébulisation
- Amélioration des fonctions pulmonaires :
. CVF : grpe traité = 4,6 ± 4,4
grpe contrôle = 8,1 ± 1 (p = 0,001)
. VEMS : grpe traité = 2,1 ± 2,9
grpe contrôle = 9,8 ± 2,6 (p = 0,043)
- Rejet aigu de greffe : incidence à 100 jours
. grpe traité = 0,72 +/-0,3 épisode
. grpe contrôle =2,49 ± 0,68 épisodes

Tolérance :
Pas de néphrotoxicité et d'hépatotoxicité

Conclusion de l'article
Cette étude montre que l'inhalation de ciclosporine est efficace et bien tolérée dans le traitement des rejets aigus de greffe qui ne répondent pas aux traitements conventionnels.

CVF : capacité vitale forcée NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau XXV : Ciclosporine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection - 1997 (2).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la ciclosporine A inhalée dans le traitement des rejets aigus de greffons pulmonaires réfractaires ne répondant pas aux traitements conventionnels

Méthodologie
Type d'étude : NR
- 9 patients (6 hommes et 3 femmes) (ayant subi une allogreffe pulmonaire et présentant une bronchiolite oblitérante histologiquement active réfractaire aux traitements immunosuppressifs conventionnels et progressivement aggravée par une obstruction des voies pulmonaires)
- 9 patients dans le groupe contrôle

Schéma thérapeutique
- Groupe ciclosporine nébulisée:
100 mg le 1er jour,
200 mg le 2ème jour
300 mg à partir du 3ème jour
pendant 10 jours consécutifs
puis 3 jours par semaine par la suite
de ciclosporine A (Sandimmun® Sandoz)
nébulisée par l'intermédiaire d'un générateur d'aérosol pneumatique AeroTech II
- Groupe contrôle

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients avec rejet aigu de greffe pulmonaire réfractaire aux traitements conventionnels

Exclusion
NR

Évaluation
- Histologie
- Fonctions pulmonaires
- Concentrations sanguines de ciclosporine

Résultats
- Histologie : moins de rejet rejet (7/9)
réduction de l'infiltrat de cellules mononucléaires actives

- Fonctions pulmonaires :
. ciclosporine inhalée : stabilisation
CVF = 0,00007
VEMS = - 0,00029 (p = 0,3)
. contrôle : continuation de l'aggravation
CVF = -0,00929
VEMS = - 0,00817 (p = 0,004)

- Concentrations sanguines de ciclosporine:
< 50 ng / ml (14 à 48 ng/ml)
24 heures après inhalation de 300 mg

Tolérance
- Toux chez 9/9 patients
- Douleur pharyngée chez 5/9 patients,
- Essoufflement aigu chez 4/9 patients,
- Diminution du VEMS supérieur à 10% chez 3 patients immédiatement après la nébulisation.
- Aucune infection virale, bactérienne ou fongique n'est apparue au cours du traitement.
- Pas d'apparition de néphro et d'hépatotoxicité.

Conclusion de l'article
Cette étude suggère que la ciclosporine inhalée est efficace dans le traitement des rejets aigus et chroniques de greffes pulmonaires sans apparition d'effets indésirables systémiques.
Des études prospectives randomisées ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

CVF : capacité vitale forcée
VEMS : volume expiratoire maximal seconde
NR : non renseigné

Tableau XXV : Ciclosporine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Dose-related reversal of acute lung rejection by aerolized cyclosporine - 1997 (5).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la ciclosporine A inhalée dans le traitement des rejets aigus de greffons pulmonaires réfractaires ne répondant pas aux traitements conventionnels

Méthodologie
Type d'étude : NR
- 9 patients (ayant subi une allogreffe pulmonaire et présentant une un rejet histologique évident - réfractaires aux traitements immunosuppressifs conventionnels - et une aggravation des fonctions pulmonaires)
- 22 patients dans le groupe contrôle

Schéma thérapeutique
- Groupe ciclosporine nébulisée:
300 mg dans 4,8 ml de propylène glycol
administrée par un générateur pneumatique AeroTech II
pendant 12 jours consécutifs
puis 3 jours par semaine
- Groupe contrôle : NR

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients avec rejet aigu de greffe pulmonaire réfractaire aux traitements conventionnels

Exclusion
NR

Évaluation
- Histologie
- Fonctions pulmonaires
- Corrélation entre déposition pulmonaire et amélioration VEMS
- Épisodes de pneumonies

Résultats
- Histologie : amélioration chez 8/9 patients après 37 jours de nébulisation
- Amélioration des fonctions pulmonaires (VEMS):
. Groupe traité : de 1,59 ± 0,6 à 1,90 ± 0,8 (p=0,025)
. Groupe contrôle : de 2,23 ± 0,86 à 1,32 ± 0,53 (p < 0,0001))

- Corrélation entre déposition pulmonaire et amélioration VEMS : significative (p < 0,01)

- Épisodes de pneumonies :
réduction significative dans le groupe traité
2,6 contre 0,95 épisodes pour 100 jours
(p = 0,029)

Tolérance
Pas d'apparition de néphrotoxicité et d'hépatotoxicité.
Toux chez 3/9 patients,
douleur pharyngée chez 4/9 patients
et essoufflement chez 3/9 patients.

Conclusion de l'article
La ciclosporine A inhalée semble être efficace et sûre dans le traitement des rejets aigus de greffes réfractaires aux traitements conventionnels mais une confirmation de ces données par un essai avec un nombre plus important de patients est nécessaire
La corrélation entre la réponse biologique et histologique et la quantité de ciclosporine déposée dans le greffon suggère qu'il y a une relation dose dépendante entre eux.

CVF : capacité vitale forcée NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Furosémide

DCI	Furosémide
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Diurétique de l'anse
ATC :	C03CA01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

pH 8 à 9,3 (hydroxyde de sodium)

Conservation de la spécialité

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Le furosémide a des propriétés salidiurétiques et antihypertensives. Il est d'action rapide.
Il inhibe la réabsorption du chlore et du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, et possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale.
Il présente une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux.

Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

Pharmacodynamie

Le furosémide administré par aérosol prévient la bronchoconstriction induite par :

- l'exercice chez le sujet asthmatique (3, 7, 8, 13) ;
  . son activité inhibitrice est identique à celle du cromoglycate disodique (7) ;
  . une dose de 15 mg est suffisante pour prévenir la bronchoconstriction de l'asthme d'effort et des doses supérieures ont une durée d'action plus longue mais l'effet diurétique est alors non négligeable (8) ;
- les métabisulfites (9) ;
- les allergènes (1) ;
- les aérosols d'eau ppi avec une activité inhibitrice légèrement inférieure à celle du cromoglycate disodique (14).

Le mécanisme d'action du furosémide dans la prévention de la bronchoconstriction n'est pas entièrement élucidées et est très controversé.
Aux doses suffisantes pour inhiber la bronchoconstriction induite par divers agents provocateurs, le furosémide n'affecterait pas la clairance mucociliaire, contrairement à l'amiloride (4).

Un mécanisme identique à celui de l'activité diurétique a été envisagé du fait de la présence du cotransporteur ionique Na/K/Cl2 au niveau des cellules épithéliales des voies aériennes identique à celui inhibé au niveau rénal lors d'une administration orale ou parentérale. Cependant, d'autres mécanismes sont possibles; en effet, le furosémide pourrait agir en limitant la dégranulation des mastocytes, en modulant l'activité d'autres cellules de l'inflammation, en inhibant la libération de tachykinines par les fibres sensitives nerveuses, en favorisant la libération de prostaglandines bronchodilatatrices, telles que la PGE2 (6).

ÉTUDES CLINIQUES

Bien que certains auteurs (5) aient montré l'inefficacité du furosémide inhalé dans le traitement de l'asthme aigu, quelques auteurs (2, 10, 11, 12) ont mis en évidence son effet bronchodilateur, justifiant une utilisation dans le traitement de l'asthme léger stable (2) ou aigu (10, 11).

Le furosémide peut être une alternative chez les patients présentant des effets indésirables sous bêta 2-agonistes (10) et chez les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles (15).
Si l'efficacité des aérosols de furosémide pour la prévention de la bronchoconstriction est admise, son efficacité à plus long terme semble aléatoire (11, 16).
En effet, les traitements d'une durée supérieure à 1 mois n'améliorent pas l'hyperréactivité bronchique des asthmatiques légers (16).

Tableau XXVI (5, 7, 8, 10, 12)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Hyponatrémie, déshydratation, hypovolémie, hypotension orthostatique, hypokaliémie avec souvent alcalose métabolique, encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose avancée, élévation de l'uricémie et de la glycémie. Plus rarement, réactions cutanées allergiques, photosensibilisation, leucopénie et thrombopénie.

Voie inhalée : pas de données spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications AMM (voie orale ou parentérale)
Traitement des œdèmes rénaux et hépatiques, de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle, des urgences cardiologiques (ex : OAP, asystolie), des poussées hypertensives sévères, des rétentions sodées sévères cardiaques, rénales ou cirrhotiques, de l'insuffisance rénale chronique avant ou pendant le stade de la dialyse, du syndrome néphrotique, de l'encéphalopathie hypertensive, de l'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, des poussées d'insuffisance rénale aiguë sur une insuffisance rénale chronique connue, des hypercalcémies sévères.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage (voie systémique) : hypovolémie par déshydratation, hyponatrémie et hypokaliémie.

Incompatibilités

Les solutions ne doivent pas être mélangées ou diluées avec du glucose ou des solutions acides

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation du furosémide par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un grand nombre d'études. De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif. Cependant, bien que le mécanisme d'action soit inconnu, l'efficacité des aérosols de furosémide, pour la prévention de la bronchoconstriction chez les sujets asthmatiques, semble admise par la majorité des auteurs.

Tableau XXV : Ciclosporine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection - 1997 (2).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la ciclosporine A inhalée dans le traitement des rejets aigus de greffons pulmonaires réfractaires ne répondant pas aux traitements conventionnels

Méthodologie
Type d'étude : NR
- 9 patients (6 hommes et 3 femmes) (ayant subi une allogreffe pulmonaire et présentant une bronchiolite oblitérante histologiquement active réfractaire aux traitements immunosuppressifs conventionnels et progressivement aggravée par une obstruction des voies pulmonaires)
- 9 patients dans le groupe contrôle

Schéma thérapeutique
- Groupe ciclosporine nébulisée:
100 mg le 1er jour,
200 mg le 2ème jour
300 mg à partir du 3ème jour
pendant 10 jours consécutifs
puis 3 jours par semaine par la suite
de ciclosporine A (Sandimmun® Sandoz)
nébulisée par l'intermédiaire d'un générateur d'aérosol pneumatique AeroTech II
- Groupe contrôle

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients avec rejet aigu de greffe pulmonaire réfractaire aux traitements conventionnels

Exclusion
NR

Évaluation
- Histologie
- Fonctions pulmonaires
- Concentrations sanguines de ciclosporine

Résultats
- Histologie : moins de rejet rejet (7/9)
réduction de l'infiltrat de cellules mononucléaires actives

- Fonctions pulmonaires :
. ciclosporine inhalée : stabilisation
CVF = 0,00007
VEMS = - 0,00029 (p = 0,3)
. contrôle : continuation de l'aggravation
CVF = -0,00929
VEMS = - 0,00817 (p = 0,004)

- Concentrations sanguines de ciclosporine:
< 50 ng / ml (14 à 48 ng/ml)
24 heures après inhalation de 300 mg

Tolérance
- Toux chez 9/9 patients
- Douleur pharyngée chez 5/9 patients,
- Essoufflement aigu chez 4/9 patients,
- Diminution du VEMS supérieur à 10% chez 3 patients immédiatement après la nébulisation.
- Aucune infection virale, bactérienne ou fongique n'est apparue au cours du traitement.
- Pas d'apparition de néphro et d'hépatotoxicité.

Conclusion de l'article
Cette étude suggère que la ciclosporine inhalée est efficace dans le traitement des rejets aigus et chroniques de greffes pulmonaires sans apparition d'effets indésirables systémiques.
Des études prospectives randomisées ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

CVF : capacité vitale forcée
VEMS : volume expiratoire maximal seconde
NR : non renseigné

Tableau XXV : Ciclosporine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Dose-related reversal of acute lung rejection by aerolized cyclosporine - 1997 (5).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la ciclosporine A inhalée dans le traitement des rejets aigus de greffons pulmonaires réfractaires ne répondant pas aux traitements conventionnels

Méthodologie
Type d'étude : NR
- 9 patients (ayant subi une allogreffe pulmonaire et présentant une un rejet histologique évident - réfractaires aux traitements immunosuppressifs conventionnels - et une aggravation des fonctions pulmonaires)
- 22 patients dans le groupe contrôle

Schéma thérapeutique
- Groupe ciclosporine nébulisée:
300 mg dans 4,8 ml de propylène glycol
administrée par un générateur pneumatique AeroTech II
pendant 12 jours consécutifs
puis 3 jours par semaine
- Groupe contrôle : NR

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients avec rejet aigu de greffe pulmonaire réfractaire aux traitements conventionnels

Exclusion
NR

Évaluation
- Histologie
- Fonctions pulmonaires
- Corrélation entre déposition pulmonaire et amélioration VEMS
- Épisodes de pneumonies

Résultats
- Histologie : amélioration chez 8/9 patients après 37 jours de nébulisation
- Amélioration des fonctions pulmonaires (VEMS):
. Groupe traité : de 1,59 ± 0,6 à 1,90 ± 0,8 (p=0,025)
. Groupe contrôle : de 2,23 ± 0,86 à 1,32 ± 0,53 (p < 0,0001))

- Corrélation entre déposition pulmonaire et amélioration VEMS : significative (p < 0,01)

- Épisodes de pneumonies :
réduction significative dans le groupe traité
2,6 contre 0,95 épisodes pour 100 jours
(p = 0,029)

Tolérance
Pas d'apparition de néphrotoxicité et d'hépatotoxicité.
Toux chez 3/9 patients,
douleur pharyngée chez 4/9 patients
et essoufflement chez 3/9 patients.

Conclusion de l'article
La ciclosporine A inhalée semble être efficace et sûre dans le traitement des rejets aigus de greffes réfractaires aux traitements conventionnels mais une confirmation de ces données par un essai avec un nombre plus important de patients est nécessaire
La corrélation entre la réponse biologique et histologique et la quantité de ciclosporine déposée dans le greffon suggère qu'il y a une relation dose dépendante entre eux.

CVF : capacité vitale forcée NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Furosémide

DCI	Furosémide
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Diurétique de l'anse
ATC :	C03CA01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

pH 8 à 9,3 (hydroxyde de sodium)

Conservation de la spécialité

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Le furosémide a des propriétés salidiurétiques et antihypertensives. Il est d'action rapide.
Il inhibe la réabsorption du chlore et du sodium au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé, et possède une action accessoire au niveau du tube proximal et du segment de dilution. Il augmente le flux sanguin rénal au profit de la zone corticale.
Il présente une action hémodynamique se caractérisant par la diminution de la pression capillaire pulmonaire avant même l'apparition de toute diurèse, et par l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux.

Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

Pharmacodynamie

Le furosémide administré par aérosol prévient la bronchoconstriction induite par :

- l'exercice chez le sujet asthmatique (3, 7, 8, 13) ;
  . son activité inhibitrice est identique à celle du cromoglycate disodique (7) ;
  . une dose de 15 mg est suffisante pour prévenir la bronchoconstriction de l'asthme d'effort et des doses supérieures ont une durée d'action plus longue mais l'effet diurétique est alors non négligeable (8) ;
- les métabisulfites (9) ;
- les allergènes (1) ;
- les aérosols d'eau ppi avec une activité inhibitrice légèrement inférieure à celle du cromoglycate disodique (14).

Le mécanisme d'action du furosémide dans la prévention de la bronchoconstriction n'est pas entièrement élucidées et est très controversé.
Aux doses suffisantes pour inhiber la bronchoconstriction induite par divers agents provocateurs, le furosémide n'affecterait pas la clairance mucociliaire, contrairement à l'amiloride (4).

Un mécanisme identique à celui de l'activité diurétique a été envisagé du fait de la présence du cotransporteur ionique Na/K/Cl2 au niveau des cellules épithéliales des voies aériennes identique à celui inhibé au niveau rénal lors d'une administration orale ou parentérale. Cependant, d'autres mécanismes sont possibles; en effet, le furosémide pourrait agir en limitant la dégranulation des mastocytes, en modulant l'activité d'autres cellules de l'inflammation, en inhibant la libération de tachykinines par les fibres sensitives nerveuses, en favorisant la libération de prostaglandines bronchodilatatrices, telles que la PGE2 (6).

ÉTUDES CLINIQUES

Bien que certains auteurs (5) aient montré l'inefficacité du furosémide inhalé dans le traitement de l'asthme aigu, quelques auteurs (2, 10, 11, 12) ont mis en évidence son effet bronchodilateur, justifiant une utilisation dans le traitement de l'asthme léger stable (2) ou aigu (10, 11).

Le furosémide peut être une alternative chez les patients présentant des effets indésirables sous bêta 2-agonistes (10) et chez les patients réfractaires aux thérapies conventionnelles (15).
Si l'efficacité des aérosols de furosémide pour la prévention de la bronchoconstriction est admise, son efficacité à plus long terme semble aléatoire (11, 16).
En effet, les traitements d'une durée supérieure à 1 mois n'améliorent pas l'hyperréactivité bronchique des asthmatiques légers (16).

Tableau XXVI (5, 7, 8, 10, 12)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Hyponatrémie, déshydratation, hypovolémie, hypotension orthostatique, hypokaliémie avec souvent alcalose métabolique, encéphalopathie hépatique en cas de cirrhose avancée, élévation de l'uricémie et de la glycémie. Plus rarement, réactions cutanées allergiques, photosensibilisation, leucopénie et thrombopénie.

Voie inhalée : pas de données spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications AMM (voie orale ou parentérale)
Traitement des œdèmes rénaux et hépatiques, de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle, des urgences cardiologiques (ex : OAP, asystolie), des poussées hypertensives sévères, des rétentions sodées sévères cardiaques, rénales ou cirrhotiques, de l'insuffisance rénale chronique avant ou pendant le stade de la dialyse, du syndrome néphrotique, de l'encéphalopathie hypertensive, de l'insuffisance rénale aiguë oligo-anurique, des poussées d'insuffisance rénale aiguë sur une insuffisance rénale chronique connue, des hypercalcémies sévères.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage (voie systémique) : hypovolémie par déshydratation, hyponatrémie et hypokaliémie.

Incompatibilités

Les solutions ne doivent pas être mélangées ou diluées avec du glucose ou des solutions acides

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation du furosémide par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un grand nombre d'études. De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif. Cependant, bien que le mécanisme d'action soit inconnu, l'efficacité des aérosols de furosémide, pour la prévention de la bronchoconstriction chez les sujets asthmatiques, semble admise par la majorité des auteurs.

Par son effet bronchodilatateur, qui semble admis par une majorité d'auteurs, une de ses indications potentielles par voie inhalée serait le traitement de l'asthme aigu. Son efficacité à long terme est plus aléatoire et son intérêt éventuel dans la prévention des crises reste à évaluer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Bianco S, Pieroni MG, Refini RM et al. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. N Eng J Med 1989 ; **321** : 1069-73

2 - Chin T, Franchi L, Nussbaum E. Reversal of bronchial obstruction in children with mild stable asthma by aerosolized furosemide. Ped Pulm 1994 ; **18** (2) : 93-8.

3 - Duggan CJ, Dixon CMS, Ind PW. The effect of furosemide and bumétamide in exercice induced asthma. Am Rev Resp Dis 1990 ; **141** (A474) : 141.

4 - Hasani A, Pavia D, Spiteri MA et al. Inhaled frusemide does not affect lung mucociliary clearance in healthy and asthmatic subjects. Eur Resp J 1994 ; 7(8): 1497-500.

5 - Karpel JP, Dworkin F, Hager D et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. Chest 1994 ; **106** (5) : 1396-400.

6 - Mallet JP, Diot P, Lemarié E. Voie inhalée pour l'administration de médicaments à visée systémique (revue générale). Rev Mal Resp 1997 ; **14** : 257-67.

7 - Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Comparative efficacity of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercice-induced asthma in children. J Allerg Clin Immu 1997 ; **99** (2) : 204-9.

8 - Novembre E, Frongia G, Lombardi E et al. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children. J Allerg Clin Immu 1995 ; **96** (6Pt 1) : 906-9.

9 - O'Connor BJ, Chung KF, Chen-Worsdell YM et al. Effect of inhaled furosemide and bumetamide on adenosine 5'-monophosphate- and sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Am Rev Resp Dis 1991 ; **143** (6) : 1329-33.

10 - Ono Y, Kondo T, Tanigaki T et al. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. J Asthm 1997 ; **34** (4) : 283-9.

11 - Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR et al. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. J Asthm 1998 ; **35** (1) : 89-93.

12 - Rodriguez Vazquez JC, Pino Alfonso PP et al. Assessment of the brondilatator effect of inhaled furosemide compared to salbutamol in asthmatic patients. J Invest Allerg Clin Immu 1998 ; **8** (2) : 115-8.

13 - Roger A, Botey J, Eseverri JL et al. Prevention of exercise-induced asthma in children using low doses of inhaled furosemide. J Investl Allerg Clin Immu 1993 ; **3** (6) : 300-3.

14 - Siffredi M, Mastropasqua B, Pelucchi A et al. Effect of inhaled furosemide and cromolyn on bronchoconstriction induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. Ann Allerg, Asthm Immu 1997 ; **78** (2) : 238-43.

15 - Tanigaki T, Kondo T, Hayash Y et al. Rapid response to inhaled frusemide in severe acute asthma with hypercapnia. Respiration 1997 ; **64** (1) : 108-10.

16 - Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. Am J Resp Crit Care Med 1995 ; **152** (6 Pt 1) : 2173-5.

Tableau XXIVI : Furosémide nébulisé - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of inhaled amiloride on water-induced bronchoconstriction in asthmatic children - 1994 (5).		
Objectif Traitement des crises d'asthme aigu. Évaluer le rôle du furosémide dans le traitement des crises d'asthme aigu ***Méthodologie*** Étude randomisée en double aveugle 24 patients (entrés aux urgences avec un asthme aigu) ***Schéma thérapeutique*** - Furosémide inhalé (n = 8) : 40 mg - Métaprotérénol inhalé (n = 7) : 15 mg - Association furosémide 40 mg + métaprotérénol 15 mg inhalés (n = 9) Volume final à nébuliser = 3 ml ; dilution dans du NaCl0,9 % Nébulisation par l'intermédiaire d'un nébuliseur Hudson Jetstream (Hudson) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Crises d'asthme aigu ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS	***Résultats*** - VEMS . furosémide : pas de modification significative (p = 0,429) . métaprotérénol : modification significative (p = 0,0028) . association furosémide-métaprotérénol : pas d'amélioration significative ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effet indésirable Les taux de potassium étaient identiques dans les 3 groupes avant et après le traitement. ***Conclusion de l'article*** Le furosémide inhalé n'est pas efficace dans le traitement des crises d'asthme et produit seulement une légère amélioration des fonctions pulmonaires durant le bronchospasme aigu.
The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children - 1995 (8).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la durée d'action de 2 doses de furosémide inhalé dans la prévention de l'asthme d'effort chez les enfants ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 10 enfants (8 garçons et 2 filles) âge : 6 à 13 ans ***Schéma thérapeutique*** Administration par nébulisation sur 3 jours différents de : - placebo, - furosémide 15 mg - furosémide 30 mg dans un ordre aléatoire ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfant atteint d'asthme induit par l'effort ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Protection contre l'asthme d'effort - Volume urinaire - Durée d'action.	***Résultats*** - Protection contre l'asthme d'effort . furosémide 15 mg et 30 mg : effet significativement plus important que le placebo . aucune différence n'a été observée entre les 2 doses - Volume urinaire : augmentation plus importante avec le furosémide 30 mlg - Durée d'action plus longue pour la dose de 30 mg ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** La durée d'action est supérieure lors de l'administration d'une dose de 30 mg de furosémide comparé à l'administration une dose de 15 mg mais l'effet diurétique dans ce cas est non négligeable.

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Par son effet bronchodilatateur, qui semble admis par une majorité d'auteurs, une de ses indications potentielles par voie inhalée serait le traitement de l'asthme aigu. Son efficacité à long terme est plus aléatoire et son intérêt éventuel dans la prévention des crises reste à évaluer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Bianco S, Pieroni MG, Refini RM et al. Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. N Eng J Med 1989 ; **321** : 1069-73

2 - Chin T, Franchi L, Nussbaum E. Reversal of bronchial obstruction in children with mild stable asthma by aerosolized furosemide. Ped Pulm 1994 ; **18** (2) : 93-8.

3 - Duggan CJ, Dixon CMS, Ind PW. The effect of furosemide and bumétamide in exercice induced asthma. Am Rev Resp Dis 1990 ; **141** (A474) : 141.

4 - Hasani A, Pavia D, Spiteri MA et al. Inhaled frusemide does not affect lung mucociliary clearance in healthy and asthmatic subjects. Eur Resp J 1994 ; 7(8): 1497-500.

5 - Karpel JP, Dworkin F, Hager D et al. Inhaled furosemide is not effective in acute asthma. Chest 1994 ; **106** (5) : 1396-400.

6 - Mallet JP, Diot P, Lemarié E. Voie inhalée pour l'administration de médicaments à visée systémique (revue générale). Rev Mal Resp 1997 ; **14** : 257-67.

7 - Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Comparative efficacity of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercice-induced asthma in children. J Allerg Clin Immu 1997 ; **99** (2) : 204-9.

8 - Novembre E, Frongia G, Lombardi E et al. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children. J Allerg Clin Immu 1995 ; **96** (6Pt 1) : 906-9.

9 - O'Connor BJ, Chung KF, Chen-Worsdell YM et al. Effect of inhaled furosemide and bumetamide on adenosine 5'-monophosphate- and sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. Am Rev Resp Dis 1991 ; **143** (6) : 1329-33.

10 - Ono Y, Kondo T, Tanigaki T et al. Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma. J Asthm 1997 ; **34** (4) : 283-9.

11 - Pendino JC, Nannini LJ, Chapman KR et al. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. J Asthm 1998 ; **35** (1) : 89-93.

12 - Rodriguez Vazquez JC, Pino Alfonso PP et al. Assessment of the brondilatator effect of inhaled furosemide compared to salbutamol in asthmatic patients. J Invest Allerg Clin Immu 1998 ; **8** (2) : 115-8.

13 - Roger A, Botey J, Eseverri JL et al. Prevention of exercise-induced asthma in children using low doses of inhaled furosemide. J Investl Allerg Clin Immu 1993 ; **3** (6) : 300-3.

14 - Siffredi M, Mastropasqua B, Pelucchi A et al. Effect of inhaled furosemide and cromolyn on bronchoconstriction induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. Ann Allerg, Asthm Immu 1997 ; **78** (2) : 238-43.

15 - Tanigaki T, Kondo T, Hayash Y et al. Rapid response to inhaled frusemide in severe acute asthma with hypercapnia. Respiration 1997 ; **64** (1) : 108-10.

16 - Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. Am J Resp Crit Care Med 1995 ; **152** (6 Pt 1) : 2173-5.

Tableau XXIVI : Furosémide nébulisé - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of inhaled amiloride on water-induced bronchoconstriction in asthmatic children - 1994 (5).		
Objectif Traitement des crises d'asthme aigu. Évaluer le rôle du furosémide dans le traitement des crises d'asthme aigu ***Méthodologie*** Étude randomisée en double aveugle 24 patients (entrés aux urgences avec un asthme aigu) ***Schéma thérapeutique*** - Furosémide inhalé (n = 8) : 40 mg - Métaprotérénol inhalé (n = 7) : 15 mg - Association furosémide 40 mg + métaprotérénol 15 mg inhalés (n = 9) Volume final à nébuliser = 3 ml ; dilution dans du NaCl0,9 % Nébulisation par l'intermédiaire d'un nébuliseur Hudson Jetstream (Hudson) ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Crises d'asthme aigu ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** VEMS	***Résultats*** - VEMS . furosémide : pas de modification significative (p = 0,429) . métaprotérénol : modification significative (p = 0,0028) . association furosémide-métaprotérénol : pas d'amélioration significative ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effet indésirable Les taux de potassium étaient identiques dans les 3 groupes avant et après le traitement. ***Conclusion de l'article*** Le furosémide inhalé n'est pas efficace dans le traitement des crises d'asthme et produit seulement une légère amélioration des fonctions pulmonaires durant le bronchospasme aigu.
The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children - 1995 (8).		
Objectif Évaluer l'efficacité et la durée d'action de 2 doses de furosémide inhalé dans la prévention de l'asthme d'effort chez les enfants ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 10 enfants (8 garçons et 2 filles) âge : 6 à 13 ans ***Schéma thérapeutique*** Administration par nébulisation sur 3 jours différents de : - placebo, - furosémide 15 mg - furosémide 30 mg dans un ordre aléatoire ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Enfant atteint d'asthme induit par l'effort ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Protection contre l'asthme d'effort - Volume urinaire - Durée d'action.	***Résultats*** - Protection contre l'asthme d'effort . furosémide 15 mg et 30 mg : effet significativement plus important que le placebo . aucune différence n'a été observée entre les 2 doses - Volume urinaire : augmentation plus importante avec le furosémide 30 mlg - Durée d'action plus longue pour la dose de 30 mg ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** La durée d'action est supérieure lors de l'administration d'une dose de 30 mg de furosémide comparé à l'administration une dose de 15 mg mais l'effet diurétique dans ce cas est non négligeable.

NR : non renseigné VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau XXVI : Furosémide nébulisé - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Comparative efficacity of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercice-induced asthma in childre - 1997 (7).

Objectif
Évaluer les effets protecteurs du furosémide inhalé comparé au cromoglicate disodique dans le traitement de l'asthme induit par l'effort.

Méthodologie
Étude croisé en simple aveugle.
15 enfants
âge moyen : 10,8 ans

Schéma thérapeutique
Nébulisation sur 2 jours différents en dose unique :
- soit de placebo
- soit de furosémide : 20 mg/m^2
- soit de cromoglycate : 20 mg

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Enfant atteint d'asthme induit par l'effort

Exclusion
NR

Évaluation
Protection contre une réponse bronchique lors d'un test d'exercice

Résultats
Protection significative contre une réponse bronchique lors d'un test d'exercice
. furosémide et cromoglycate : effet significatif chute moyenne maximale du VEMS de 4,66 % et 7,22 % respectivement ($p < 0,05$)
. *placebo* : chute moyenne maximale du VEMS de 34,5 % ($p < 0,05$)

Tolérance
Pas d'apparition d'effets indésirables

Conclusion de l'article
Les résultats de cette étude montrent que le furosémide et le cromoglycate disodique ont le même effet protecteur dans la prévention de l'asthme d'effort chez les enfants sans apparition d'effets indésirables

Furosemide given by inhalation ameliorates acute exacerbation of asthma - 1997 (10).

Objectif
Évaluer l'efficacité du furosémide inhalé dans le traitement de l'asthme aigu.

Méthodologie
Étude randomisée, en double aveugle en comparaison à un groupe témoin.
37 patients

Schéma thérapeutique
30 minutes après le début de la perfusion d'aminophylline, 20 patients ont reçu 20 mg de furosémide inhalé et 17 ont reçu du NaCl 0,9 %
La nébulisation s'est faite par un générateur pneumatique

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Crise d'asthme légère à modérée.

Exclusion
NR

Évaluation
- VEMS
- DEP

Remarque : les patients ont reçu à leur arrivée aux urgences
- aminophylline 250 mg en IV pendant 90 minutes
- hydrocortisone100 mg en IV

Résultats
- VEMS à 60 minutes :
furosémide : augmentation de 28,2 ± 5,9 % (significativement plus élevée que dans le groupe placebo)

- DEP à 60 minutes :
significativement plus élevé dans le groupe traité

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Le furosémide inhalé a un effet bronchodilateur dans les crises d'asthmes légères à modérées quand il est associé à la Théophylline IV et donc il pourrait être bénéfique chez certains patients asthmatiques spécialement chez ceux présentant complications dues aux effets indésirables des bêta 2-agonistes.

DEP : débit expiratoire de pointe NR : non renseigné
VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau XXVI : Furosémide nébulisé - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Assessment of the brondilatator effect of inhaled furosemide compared to salbutamol in asthmatic patients - 1998 (12).

Objectif
Comparer les effets bronchodilateurs du furosémide et du salbutamol inhalés chez les sujets asthmatiques

Méthodologie
Type d'étude : NR
80 patients

Schéma thérapeutique
- Salbutamol inhalé (n = 40) : 1 %
- Furosémide inhalé (n = 40) : 100 mg

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients asthmatiques non fumeurs présentant des degrés d'obstruction bronchique variables

Exclusion

Évaluation
- VEMS
- Pression sanguine systolique
Pression sanguine diastolique
- Pouls

Résultats
- VEMS
. salbutamol : amélioration de 7,9 %
. furosémide : amélioration de 6,9 %
($p > 0,005$)

Pression sanguine systolique :
. salbutamol : légère augmentation de 2 mmHg
. furosémide : diminution de 6 mmHg
($p < 0,05$)

- Pression sanguine diastolique :
résultats similaires

- Pouls
. salbutamol : passe de 73,7 à 75,2 battements / min
. furosémide : passe de 73,7 à 71,8 battements / min
($p < 0,05$)

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Le furosémide à la dose de 100 mg a les mêmes effets bronchodilatateurs que le salbutamol mais il a en plus une légère action hypotensive.

Effect of inhaled furosemide in acute asthma - 1998 (11).

Objectif
Étudier l'effet bronchodilatateur aigu du furosémide inhalé en association avec la thérapie conventionnelle pour le traitement des crises d'asthme à l'arrivée des patients aux urgences.

Méthodologie
Étude randomisée en double aveugle
42 patients

Schéma thérapeutique
3 groupes
- Salbutamol inhalé : 2,5 mg
- Furosémide inhalé : 40 mg
- *Placebo*s (sérum physiologique)

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Crises d'asthme aigu

Exclusion

Évaluation
- PEFR
- Fréquence respiratoire
- Fréquence cardiaque

Tolérance : NR

Résultats
- PEFR
Chez les patients ayant eu une crise de courte durée (inférieure à 8 heures)
amélioration dans les 3 groupes,
significativement supérieure dans le groupe furosémide ($p = 0,03$ à 15 min
et $p = 0,014$ à 30 min)

- Fréquences respiratoire et cardiaque :
amélioration identique dans les 3 groupes

Les effets bénéfiques du furosémide n'ont pas été évidents chez les patients qui ont eu une crise supérieure à 8 heures

Conclusion de l'article
Le furosémide pourrait offrir un effet bronchodilatateur bénéfique additif dans les crises d'asthmes de courte durée

- NR : non renseigné - PEFR : peak expiratory flow rates - VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Héparine

DCI	Héparine
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Anticoagulant
ATC :	B01AB01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

■ Présentation

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

■ Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ Mécanisme d'action

L'héparine est un glycosaminoglycane anionique d'origine animale (extrait de poumon ou d'intestin de bœuf ou de porc) possédant des propriétés anticoagulantes puissantes par inhibition de la transformation de la prothrombine en thrombine.
Elle agit par l'intermédiaire d'un inhibiteur naturel, l'antithrombine III ou antifacteur X activé.
Le complexe héparine-antithrombine III développe son pouvoir anticoagulant en inhibant la thrombine, le facteur X activé et les autres sérines-protéases activées de la coagulation (facteur IX, XI, XII).

Elle a également une action anti-inflammatoire et une action de clivage sur les grosses molécules lipidiques du sang.

■ Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

La voie inhalée pour l'administration de l'héparine est apparue comme une alternative à la voie parentérale dès les années 70.
L'héparine administrée par aérosol a été évaluée d'une part pour ses propriétés anticoagulantes mais aussi pour ses propriétés anti-inflammatoires et antibronchoconstrictrices.

Cf Tableau XXVII (1, 2, 3, 5, 6, 8, 12, 13)

1. Evaluation des propriétés anticoagulantes de l'héparine inhalée

Une étude réalisée (1) sur des volontaires sains rapporte une hypocoagulabilité sanguine modérée mais prolongée (14 jours) pour des doses d'héparinate de sodium, administrée par voie intrapulmonaire, supérieures à 8 mg/kg c'est-à-dire 1300 UI/kg.
Cet effet est dépendant de la charge du nébuliseur.

Pour des charges de nébuliseur comprises entre 2000 et 3000 UI/kg, l'effet anticoagulant obtenu par aérosolthérapie était identique à celui obtenu avec des doses intraveineuses de 140 à 150 UI/kg.

L'examen des poumons, des fluides et des tissus montre que l'héparine était rapidement éliminée des poumons pour entrer dans des compartiments cellulaires (cellules épithéliales, endothélium, macrophages alvéolaires) à partir desquels elle était lentement relarguée dans le plasma (10, 11). Les auteurs en ont conclu que l'administration d'héparine par voie intrapulmonaire pouvait être une voie d'avenir d'utilisation des anticoagulants.

Ces propriétés ont été confirmées (2) avec des doses d'héparinate de calcium nécessaires nettement inférieures à celles utilisées précédemment.

Il est possible que les différences importantes de doses nécessaires à l'inhibition de la coagulation soient liées à des différences de performances des nébuliseurs.

Une étude réalisée avec une héparine de bas poids moléculaires sur 20 volontaires sains a montré que, pour obtenir les mêmes effets anticoagulants, la dose à administrer par voie inhalée devait être 10 fois plus élevée que celle à administrer en sous-cutané (6).

La pharmacodynamie originale de l'héparine en aérosol et sa bonne tolérance pourrait ainsi permettre une administration au long cours de l'héparine dans ses indications anticoagulantes, antithrombotiques mais aussi dans la prévention de l'arthérosclérose (9, 14).

2. Évaluation des propriétés anti-inflammatoires et antibronchoconstrictrice de l'héparine inhalée

Plus récemment, les propriétés anti-inflammatoire et antibronchoconstrictrice ont été étudiées.
Ces effets non anticoagulants seraient dus à une interaction de l'héparine avec les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les mastocytes ou la matrice extracellulaire du poumon.
La bonne efficacité de l'héparine inhalée dans le traitement de l'asthme allergique ou d'effort (1, 3, 4, 5, 12, 13) ou des réaction allergiques (8) a été démontrée par de nombreux auteurs.
Pour certains, elle serait même plus efficace que les cromoglycates sodiques aérolisés, inhibiteurs de la synthèse et la libération par les cellules de l'inflammation des médiateurs bronchoconstricteurs, pro-inflammatoires et chimiotactiques, pour la prévention de l'asthme d'effort (5).

D'une manière générale, ils sont tous d'accord pour dire qu'elle inhibe la bronchoconstriction induite par l'effort (1, 8, 11) ou par la méthacholine (3) mais leurs avis divergent quant à son mode d'action.

Pour certains, elle agit par un effet direct sur les cellules musculaires lisses des voies aériennes (3) alors que pour d'autres (1), elle module le relargage des médiateurs puisqu'elle diminue la bronchoconstriction sans influencer sur la bronchoconstriction induite par l'histamine. Cette dernière hypothèse a été confirmée (12) par une étude démontrant que l'héparine inhalée est inefficace sur les tests d'hyperréactivité à la méthacholine aux doses suffisantes pour inhiber la bronchoconstriction induite par les allergènes ou l'exercice.

EFFETS INDÉSIRABLES

■ Rappel voie systémique

Risques hémorragiques (en cas de non respect des contre-indications, de surdosage, de mauvaise surveillance, de thrombopénies importantes), éruptions cutanées, élévation des transaminases, hyperkaliémie, ostéoporose (en cas de traitement prolongé), thrombopénies précoces ou tardives et hématomes locaux.

■ Voie inhalée : aucun effet toxique n'a été décrit (10, 11).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ Utilisations

Indications AMM voie systémique :
Traitement des maladies veineuses thrombo-emboliques (thromboses veineuses, embolies pulmonaires), des phases aiguës de l'infarctus du myocarde, des oblitérations artérielles aiguës des membres, des accidents vasculaires cérébraux par embolie d'origine cardiaque prouvée, des états de défibrination formellement attribués à une CIVD, prévention de la maladie thromboembolique, circulation extracorporelle, épuration extrarénale, héparinisation des circuits de perfusion.

■ Posologie : pas d'informations spécifiques

■ Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

■ Contre-indications : pas d'informations spécifiques

- **Mises en garde** : pas d'informations spécifiques
- **Précautions d'emploi** : pas d'informations spécifiques
- **Grossesse et allaitement** : pas d'informations spécifiques
- **Surdosage** : pas d'informations spécifiques
- **Incompatibilités**

Alteplase, amikacine, amiodarone, ampicilline, aprotinine, benzylpénicilline, ciprofloxacine, cytarabine, dacarbazine, daunorubicine, diazépam, dobutamine, doxorubicine, dropéridol, érythromycine, gentamicine, halopéridol, hyaluronidase, hydrocortisone, kanamycine, méthicilline, nétilmicine, analgésiques opioïdes, oxytétracycline, phénothiazidiques, streptomycine, tétracycline, tobramycine, vancomycine et vinblastine.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'héparine par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a permis de retrouver qu'un petit nombre d'études.
De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.
Cependant, son efficacité, lors d'une administration par nébulisation semble admise par un grand nombre d'auteurs. L'héparine inhalée pourrait, par ses propriétés antibronchoconstrictrices et anti-inflammatoires, représentée un potentiel intéressant dans la prévention de la bronchoconstriction induite par différents agents provocateurs (allergènes, méthacholine, métabisulfites…) mais surtout dans le traitement ou la prévention de l'asthme d'effort, de l'asthme allergique ou des réactions allergiques.
De plus, ses propriétés anticoagulantes et sa bonne tolérance au niveau pulmonaire pourraient permettre une administration au long cours de l'héparine dans ses indications anticoagulantes, antithrombotiques ou de prévention de l'athérosclérose.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Ahmed T, Garrigo J, Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercice-induced asthma with inhaled heparin. N Engl J Med 1993 ; **329** (2) : 90-5.

2 - Bick RL, Ross ES. Clinical use of intrapulmonary heparin. Seminars Thromb Hemostas 1985 ; **11** (2) : 213-7.

3 - Ceyhan B, Celikel T. Effect of inhaled heparin on methacholine-induced bronchial hyperreactivity. Chest 1995 ; **107** : 1009-12.

4 - Diamant Z, Timmers MC, Van Der Veen H et al. Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma. Am J Resp Crit Care Med 1996 ; **153** (6 Pt 1) : 1790-5.

5 - Garrigo J, Danta I, Ahmed T. Time course of the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma. Am J Resp Crit Care Med 1996 ; **153** (5) : 1702-7.

6 - Harenberg J, Malsch R, Angelescu M et al. Anticoagulant effects and tissue factor pathway inhibitor after intrapulmonary low-molecular-weigh heparin. Blood Coag Fibrinol 1997 ; **7** (4) : 477-83.

7 - Jacques LB, Mahadoo J, Kavanagh LW. Intrapulmonary heparin. A new procedure for anticoagulant therapy. Lancet 1976 ; **2** (7996) : 1157-61.

8 - Kalpaklioglu AF, Demirel YS, Saryal S et al. Effect of pretreatment with heparin on pulmonary and cutaneous response. J Asthm 1997 ; **34** (4) : 337-43.

9 - Kanabrocki EL, Bremner WF, Sothern RB et al. A quest for the relief of atherosclerosis : potential role of intrapulmonary heparin ; a hypothesis. Quaterly J Med 1992 ; **83** (300) : 259-82.

10 - Mahadoo J, Hiebert LM, Jacques LB et al. Endothelial sequestration of heparin administered by the intrapulmonary route. Artery 1980 ; **7** (5) : 438-47.

11 - Mahadoo J, Hiebert LM, Wright CJ et al. Vascular distribution of intratracheally administered heparin. Ann NY Acad Sci 1981 ; **370** : 650-5.

12 - Pavord I, Mudassar T, Bennett J et al. The effect of inhaled heparin on bronchial reactivity to sodium metabisulphite and methacholine in patients with asthma. Eur Resp J 1996 ; **9** (2) : 217-9.

13 - Petrov D, Tsevkov O, Gurchev R et al. Inhalation treatment with low doses of heparin in bronchial asthma patients. Vutreshni Bolesti 1987 ; **26** (6) : 98-103.

14 - Schulman AG. Heparin and atherosclerosis : an investigative report on the treatment of atherosclerosis. Biomed Pharmacother 1990 ; **44** (6) : 303-6.

Tableau XXVII : Héparine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Clinical use of intrapulmonary heparin - 1985 (2).		
Objectif Evaluer les effets anticoagulants de l'héparine inhalée dans la prévention des récidives emboliques ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 16 patients traités sur un total de 1592 jours La plus longue durée de traitement était de 485 jours ***Schéma thérapeutique*** Doses comprises entre 10 000 et 20 000 UI d'héparinate de calcium chargé dans un nébuliseur ultrasonique une fois par semaine	***Inclusion*** Antécédents emboliques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Héparinémie - Récidives emboliques	***Résultats*** - Héparinémie : entre 0,01 et 0,1UI/ml - Récidives emboliques : 1 patient présentant un déficit antithrombine III et ayant récidivé avec tous les autres modes de prévention y compris l'héparinothérapie intraveineuse ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** L'héparine inhalée pourrait fournir un mode de thérapie très pratique, bien toléré et apparemment très efficace dans la prévention à long terme des thromboses veineuses profondes et des maladies thromboemboliques.
Inhalation treatment with low doses of heparin in bronchial asthma patients. - 1987 (13).		
Objectif Evaluer l'efficacité de faibles doses d'héparine dans le traitement de l'asthme bronchique ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 107 patients de 18 à 65 ans (moyenne d'âge : 43,9 ans) 46 hommes et 61 femmes 29 patients atteints d'asthme bronchique et 78 atteints d'asthme bronchiques infectieux et allergiques ***Schéma thérapeutique*** Héparine : 5000 UI sur une durée de 10-12 jours (= faibles doses)	***Inclusion*** Asthme bronchique Chez tous les patients, la maladie était à un stade d'aggravation avec différents degrés d'obstruction bronchique. ***Exclusion*** ***Évaluation*** NR	***Résultats*** L'héparine inhalée à de faibles doses est très fortement efficace. L'efficacité a été jugé positive chez 101 patients (94,39%) et même excellente pour 84 (78,5%) d'entre eux. De bons effets ont été enregistrés chez les patients prenant simultanément des corticoïdes dont la posologie a pu être baissée ; parfois même le traitement par corticoïdes a pu être arrêté. ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** Cette étude suggère que le traitement par l'héparine inhalée donne de bons résultats dans le traitement de l'asthme.

NR : renseigné

Tableau XXVII : Héparine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Preventing bronchoconstriction in exercice-induced asthma with inhaled heparin - 1993 (1).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'héparine inhalée pour atténuer la réponse bronchoconstrictrice dans l'asthme d'effort ***Méthodologie*** Étude croisée, randomisée, double-aveugle sur 5 jours 12 patients asymptomatiques non fumeurs avec des antécédents d'asthme d'effort 8 hommes et 4 femmes âge15 à 41 ans (âge moyen : 27 ans) ***Schéma thérapeutique*** Héparine inhalée : 1000 UI/kg 1000 UI/kg le lendemain puis 20 mg de cromoglycate disodique ou de *placebo* suivi 45 minutes aprèsd'un test à l'exercice. 2 jours plus tard un test de provocation bronchique a été réalisé pour exclure la possibilité que l'héparine puisse avoir un effet direct sur les cellules musculaires lisses des voies aériennes. Administration à l'aide d'un nébuliseur Puritan Bennet sur une durée de 20 minutes. MMAD estimé : 4,5 µm ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Bronchoconstriction de l'asthme d'effort ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Conductance spécifique de base des voies aériennes - Bronchoconstrictrion induite par l'histamine	***Résultats*** - Conductance spécifique héparine et cromoglycate disodique diminution maximale moyenne 5 minutes après l'exercice : . héparine : 9 ± 5 % (p < 0,05 comparé au placebo) . cromoglycate : 22 ± 5 %(p < 0,05 comparé au *placebo*) . *placebo* : 35 ± 2 % Donc meilleure efficacité de l'héparine sur la bronchoconstriction induite par l'effort que le cromoglycate disodique. - Bronchoconstrictrice induite par l'histamine: réponse non modifiée ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** L'héparine inhalée prévient la bronchoconstriction induite par l'effort dans l'asthme sans influencer sur la bronchoconstriction induite par l'histamine ce qui suggère qu'elle agirait plutôt par modulation du relargage des médiateurs que par un effet direct sur les cellules musculaires lisses

Tableau XXVII : Héparine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of inhaled heparin on methacholine-induced bronchial hyperreactivity - 1995 (3).		
Objectif Évaluer les effets de l'héparine sur l'hyperréactivité bronchique induite par la méthacholine ***Méthodologie*** Étude croisée, randomisée en double aveugle 13 sujets non fumeurs (7 femmes et 6 hommes) avec un asthme modéré ***Schéma thérapeutique*** Inhalation de placebo ou d'héparine sodique 1000 UI/kg (dose maximale 60000 UI) sur 20 à 30 minutes suivi 45 minutes après de tests de provocation bronchique. Volume final nébulisé 8 à 12ml nébulisé par un nébuliseur Voyage nebulizer, Mefar. MMAD des particules 1 à 4 µm.	***Inclusion*** Bronchoconstriction induite par la méthacholine ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** PD20	***Résultats*** Inhibition la bronchoconstriction induite par la méthacholine - PD20 : . héparine : augmentation de 5,26 ± 4,8 ml/ml . placebo : 10,57 ± 5,72 l (p < 0,0002) ***Tolérance :*** 8 des 13 patients ont eu des céphalées durant la nébulisation mais réversible 1 à 2 heures après l'arrêt de l'inhalation. ***Conclusion de l'article*** L'héparine pourrait avoir un rôle inhibiteur de la bronchoconstriction induite par la méthacholine probablement par un effet direct sur les cellules musculaires lisses.
Time course of the protective effect of inhaled heparin on exercise-induced asthma - 1996 (5).		
Objectif Déterminer la pharmacocinétique et l'activité anti-asthmatique de l'héparine inhalée dans l'asthme d'effort comparé à celle du cromoglycate sodique ***Méthodologie*** Étude randomisée en simple aveugle sur 10 jours. 9 sujets avec antécédents d'asthme d'effort ***Schéma thérapeutique*** Inhalation de 4 ml d'héparine (20000 UI/ml), de cromoglycate (20 mg) ou de placebo avec des intervalles croissants de 15 min, 1 heure, 3 heure et 6 heures	***Inclusion*** Bronchoconstriction de l'asthme d'effort ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Conductance spécifique de base des voies aériennes - Bronchoconstriction induite par l'exercice	***Résultats*** - Conductance spécifique de base des voies aériennes : héparine et cromoglycate : pas d'effets mais atténuation de l'asthme d'effort de façon temps-dépendant. - Bronchoconstriction induite par l'exercice . héparine : inhibition de 58 %, 78 % et 67 % (p < 0,05) quand la nébulisation a lieu 15 min, 1 heur et 3 heures respectivement avant le test à l'exercice . cromoglycate : 37 %, 46 % et 41 % respectivement (p < 0,05) L'héparine offre une meilleure protection que le cromoglycate à 1 et 3 heures sur la réponse induite par l'exercice chez les patients avec des antécédents d'asthme d'effort. Ces 2 agents sont inefficaces lorsqu'ils sont administrés 6 heures avant l'exercice. ***Conclusion de l'article*** Ces résultats ont démontré que l'héparine inhalée prévenait l'apparition de l'asthme d'effort pendant 3 heures avec une efficacité supérieure à celle du cromoglycate.

PD20 = " Provocative Dose " = dose provoquant une chute de 20 %du VEMS (volume expiratoire maximal seconde) par rapport à sa valeur de base

Tableau XXVII : Héparine nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
The effect of inhaled heparin on bronchial reactivity to sodium metabisulphite and methacholine in patients with asthma - 1996 (12).		
Objectif Évaluer les effets de l'héparine inhalée sur la bronchoconstriction induite par la méthacholine et exclure un possible effet sur les cellules musculaires lisses ***Méthodologie*** Étude randomisée en double aveugle 11 patients avec un asthme moyen ***Schéma thérapeutique*** Administration par nébulisation d'héparine (1000 UI/kg) ou de *placebo* (sérum physiologique) 10 minutes avant un test au métabisulfite de sodium. 9 patients ont également eu un test à la méthacholine après la même dose d'héparine ou de *placebo*	***Inclusion*** Bronchoconstriction induite par la méthacholine ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - VEMS - PD20	***Résultats*** - VEMS : héparine inhalée : pas d'effet significatif - PD20 de métabisulfite . héparine : 2,54 µmol . *placebo* : 2,15 µmol - PD20 de méthacholine . héparine : 1,00 µmol . *placebo* : 1,51 µmol ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** Aux doses d'héparine inhalée suffisante pour inhiber la bronchoconstriction induite par l'exercice et les allergènes dans l'asthme, cette dernière n'a pas d'effet sur les tests au métabisulfite et à la méthacholine. Ces arguments sont contraires à un effet inhibiteur sur les voies nerveuses ou sur les cellules musculaires lisses.
Effect of inhaled heparin on allergen-induced early and late asthmatic responses in patients with atopic asthma - 1996 (4).		
Objectif Évaluer les effets de multiples doses d'héparine inhalée sur les réponses asthmatiques précoces et retardées ***Méthodologie*** Étude croisée, randomisée en double aveugle, en 2 temps 8 patients avec un asthme stable ***Schéma thérapeutique*** 5 doses d'héparine sodique non fractionnée (1000Ui/kg/dose) ou de placebo ont été administrées 90 et 30 minutes avant le contact avec l'allergène et 2, 4 et 6 heures après le contact avec l'allergène	***Inclusion*** Asthme ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - FEV1 - Réponse asthmatique précoce - Réponse asthmatique retardée	***Résultats*** - FEV1: pas de différence immédiate entre héparine et *placebo* ($p > 0,07$) - Réponse asthmatique précoce héparine : atténuation de 40 % en moyenne ($p = 0,08$) - Réponse asthmatique retardée héparine : atténuation de 36 % en moyenne ($p = 0,005$). ***Conclusion de l'article*** L'héparine administrée par voie inhalée réduit la réponse asthmatique retardée à l'allergène chez les sujets asthmatiques. Ceci pourrait être du à ses propriétés anti-inflammatoires. L'héparine pourrait être indiquée comme traitement anti-asthmatique.

VEMS : volume expiratoire maximal seconde
PD20 = " Provocative Dose " = dose provoquant une chute de 20 %du VEMS (volume expiratoire maximal seconde) par rapport à sa valeur de base

Tableau XXVII : Héparine nébulisée - Études cliniques (suite 4)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effect of pretreatment with heparin on pulmonary and cutaneous response 1997 - (8)		
Objectif Évaluer le rôle de l'héparine dans les réponses allergiques inflammatoires (réponses cutanées et pulmonaires) ***Méthodologie*** Étude randomisée, croisée en double aveugle, contrôlée par *placebo* 24 patients : 12 sujets asthmatiques et 12 sujets allergiques ***Schéma thérapeutique*** Administration par nébulisation de 20000 unités d'héparine aux sujets asthmatiques et administration par intraveineuse d'héparine (25 unités/kg) 10 minutes avant le test cutané.	***Inclusion*** Allergique inflammatoire Asthme ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Réactivité aux tests cutanés - PC20 - Résistance aérienne spécifique - Conductance aérienne spécifique	***Résultats*** - Réactivité aux tests cutanés réduction significative par le prétraitement à l'héparine : de 24,06 ± 1,2mm à 18,26 ± 2,27 mm - PC20 de la méthacholine augmentation par le prétraitement à l'héparine de 1,69 ± 0,48mg/ml à 8,14 ± 3,11mg/ml ($p < 0,05$). - Résistance aérienne spécifique et conductance aérienne spécifique : l'héparine ne prévient pas une augmentation de résistance aérienne spécifique, ni une diminution de la conductance aérienne spécifique ***Conclusion de l'article*** L'héparine a modifié la réponse bronchoconstrictrice à la méthacholine. Ces résultats suggèrent que les effets anti-inflammatoires de l'héparine sont temps-dépendants et/ou que l'héparine a un rôle inhibiteur transitoire sur les réactions allergiques.
Anticoagulant effects and tissue factor pathway inhibitor after intrapulmonary low-molecular-weigh heparin - 1997 (6).		
Objectif Évaluer les effets anticoagulants d'une héparine-bas-poids -moléculaire inhalée chez des volontaires sains. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 20 volontaires sains ***Schéma thérapeutique*** Groupe 1 : 3000 UI Groupe 2 : 9000 UI Groupe 3 : 27000 UI Groupe 4 : 54000 UI	***Inclusion :*** volontaires sains ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** APTT, TFPI et TCT APPT : activated partial thromboplastin time. TFPI : tissue factor pathway inhibitor TCT : thrombin clotting time. PC20 = " Provocative Concentration " = concentration provoquant une chute de 20%du VEMS (volume expiratoire maximal seconde) par rapport à sa valeur de base	***Résultats*** - Groupe 1 : modification d'aucun paramètre mesuré (APTT, TFPI et TCT). - Groupe 2 : augmentation du temps de coagulation de 18,7 ± 2 s à 26,1 ± 5,2 s, 6 heures après l'inhalation et à 20,5 ± -1,9 s, 24 heures après ; les autres paramètres n'ont pas été modifiés. - Groupe 3 : augmentation des antigènes TPFI de 74,1 ± 13,9 à 80,5 ± 14,2 ng/ml en moyenne 3 heures après l'inhalation; l'activité TFPI est restée inchangée ; le temps de coagulation est passé à 42 ± 7,6 s 6 heures après l'inhalation avec retour à la normale après 72 heures. - Groupe 4 : augmentation de l'activité antifacteur Xa de 0,343 ± 0,196 UI/ml, 6 heures après l'inhalation, et retour à la normale après 72 heures ; augmentation des antigènes TFPI à 103 ± 17,9 ng/ml et de l'activité TFPI à 1,14 ± 0,23 U, 3 heures après l'inhalation, avec retour à la normale après 24 heures ; le temps de coagulation a augmenté jusqu'à 77,5 ± 11,8 s, 6 heures après l'inhalation, et retour à la normale après 144 heures. ***Conclusion de l'article*** Les héparines bas-poids-moléculaire sont résorbées par voie intrapulmonaire chez l'Homme mais les doses à inhaler nécessaires pour obtenir la même activité antiXa, la même augmentation du temps de coagulation et la même quantité de TFPI relâché que par voie sous-cutanée sont 10 fois supérieures.

Interféron gamma

DCI	Interféron gamma-1b humain recombinant
Nom déposé	IMUKIN®
Laboratoire	Boehringer Ingelheim France
Classification Pharmacothérapeutique Thériaque : ATC :	 Cytokine immunomodulatrice, antiproliférante et antivirale L03AA08
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM Numéro UCP-UCD Remboursement Sécurité Sociale Agrément aux collectivités Réservé hôpitaux Liste	 I

GÉNARALITÉS

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques de masse moléculaire de 15000 à 21000 Daltons. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alfa, bêta, gamma.

Ces classes ne sont pas homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interférons. Les interférons sont produits par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques.

Les interférons exerceraient leur activité cellulaire en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire.

Ensuite, l'interféron semble déclencher une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes.

Ce processus semble être responsable, au moins en partie de l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, de la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles.

En plus de leur activité antivirale, ils ont une activité antiproliférative et immunorégulatrice.

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Solution injectable sous-cutanée***

- ***Dosages*** : 3 Millions d'Unités Internationales / 0,5 ml

- ***Excipients*** : mannitol, succinate disodique hexahydraté, acide succinique, polysorbate 20, eau ppi
pH : 5

Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Augmentation de la cytotoxicité des macrophages par stimulation de la respiration cellulaire et la production de métabolites toxiques de l'oxygène. Augmentation de l'expression des antigènes de membrane HLA-DR sur les macrophages et de l'expression des récepteurs Fc. Augmentation de l'expression et donc, de la cytotoxicité induite par les anticorps.

Pharmacocinétique

Malgré des variations interindividuelles importantes, l'interféron gamma inhalé parvient jusqu'au niveau pulmonaire (10) et il semble ne pas y avoir de passage systémique sauf pour de très fortes doses (=5,4 mg) (7).

ÉTUDES CLINIQUES

L'administration par voie systémique d'interféron gamma ne permet pas l'activation des macrophages alvéolaires et expose à des effets indésirables importants. L'administration par aérosol pourrait permettre une activation des macrophages intra-alvéolaires. Cependant, son efficacité sur un certain nombre de maladies respiratoires n'a pas été démontré.

Un traitement d'interféron gamma de courte durée semble inefficace dans le traitement des tuberculoses pulmonaires " multidrug résistantes " (= MDR) (2).

Son efficacité a été montré (1) chez un patient, dans le traitement d'une tuberculose à mycobactéries atypiques, mais l'arrêt du traitement s'est accompagné d'une détérioration de l'état clinique de ce patient et d'une réaugmentation du nombre de germes dans les sécrétions bronchiques. L'interféron gamma pourrait être considéré comme un traitement adjuvant à une thérapie antituberculeuse conventionnelle.

Son efficacité dans le traitement des infections pulmonaires chroniques associées au virus d'Epstein-Barr a été étudiée (3) sur un patient reste à prouver.

L'interféron gamma a également été proposé dans le traitement des métastases pulmonaires de carcinomes rénaux (7) mais son efficacité reste à prouver.

Cf Tableau XXVIII (1, 2, 3, 7, 8, 10)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Syndrome pseudogrippal (fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, céphalée, asthénie). Anorexies (75%), diarrhées (60%), nausées (50%), neutropénies, thrombopénies (32%), vomissements, augmentation des transaminases, élévation de la glycémie, alopécies, troubles neuro-psychiatriques, hypocalcémies modérées, hypo ou hypertension, troubles du rythme, œdèmes des membres inférieurs, hypo ou hyperthyroïdies, hépatites, sécheresse cutanéomuqueuse, protéinuries et réactions allergiques.

Voie inhalée

Mis à part des toux (1, 2), des douleurs musculaires (2), une diminution du débit expiratoire de pointe de 15% ou des réactions fiévreuses (7), l'interféron gamma inhalé est bien toléré (meilleure tolérance que par voie systémique).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indication (voie systémique) :
Réduction de la fréquence des infections graves chez les patients atteints de granulomatose chronique, en association.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités : pas d'informations spécifiques

Interactions médicamenteuses

(associations à prendre en compte par voie systémique)
AINS, salicylés et corticoïdes : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
5 fluoro-uracile : toxicité gastro-intestinale accrue.
Médicaments à toxicité neurologique, cardiaque ou hématologique augmentation des effets indésirables.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'interféron gamma par voie inhalée n'est pas validée.
La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.
De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'exclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de la voie inhalée pour l'administration de cette cytokine.

Cependant, la tolérance semble meilleure que pour une administration par voie sous-cutanée mais son efficacité, dans le traitement de maladies respiratoires, telles que la tuberculose, le cancer pulmonaire ou l'infection chronique active associée au virus d'Epstein-Barr reste à démontrer.
Des études, avec des critères d'évaluation cliniques et des critères d'exclusion homogènes et regroupant un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour justifier son utilisation par voie inhalée (définir ses effets thérapeutiques, sa tolérance, évaluer les concentrations biologiquement actives…).

Interféron gamma et bêta

L'administration d'interféron alpha et bêta par nébulisation a également fait l'objet d'études :

- interféron alpha : Cf Tableau XXIC (4, 9),
- interféron bêtaa : Cf Tableau XXX (5, 6).

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation des interférons alpha et bêta par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études.

De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'exclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de la voie inhalée pour l'administration de ces cytokines. Leur efficacité reste donc à démontrer au cours d'études plus rigoureuses pour justifier leur utilisation par voie inhalée.
Cependant, d'après les quelques études présentées leur tolérance semble meilleure que pour une administration par voie sous-cutanée, d'où l'intérêt de réaliser des études ultérieures afin de définir leurs effets thérapeutiques, leur tolérance et évaluer leurs concentrations biologiquement actives.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Chatte G, Panteix G, Perrin-Fayolle M et al. Aerolized Interferon Gamma for Mycobacterium avium-complex Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med 1995 ; **152** (3) : 1094-6.

2 - Condos R, Rom W, Schluger N. Treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis with interferon gamma via aerosol. Lancet 1997 ; **349** : 1513-5.

3 - Fujisaki T, Nagafuchi S, Okamura T. Gamma-Interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. Ann Intern Med 1993 ; **118** : 474-5.

4 - Giosue S, Casarini M, Alemanno L et al. Effects of aerosolized interferon-alpha in patients with pulmonary tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med 1998 ; **158** (4) : 1156-62.

5 - Giosue S, Casarini M, Ameglio F et al. Minimal dose of aerosolized interferon-alpha in human subjects : biological consequences and side-effects. Eur Resp J 1996 ; **9** (1) : 42-6.

6 - Halme M, Maasilta P, Mattson K et al. Pharmacokinetics and toxicity of inhaled human natural interferon-beta in patients with lung cancer. Respiration 1994 ; **61** (2) : 105-7.

7 - Halme M, Maasilta P, Repo H et al. Inhaled recombinant interferon gamma in patients with lung cancer : pharmacokinetics and effects on chemioluminescence responses of alveolar macrophages and peripherical blood neutrophils and monocytes. Int J Rad Oncol Biol Physics 1995 ; **31** (1) : 93-101.

8 - Kawata N, Takimoto Y, Hirakata H et al. Clinical trial of inhalant recombinant interferon-gamma in patients with pulmonary metastasis from renal tumor (preliminary report). Acta Urologica Japonica 1997 ; 40(9): 773-6.

9 - Van Zandwijk N, Jassem E, Dubellmann R et al. Aerosol application of interferon-alpha in the treatment of bronchioalveolar carcinoma. Eur J Cancer 1990 ; **26** (6) : 738-40.

10 - Virgolini I, Kurtaran A, Leimer M et al. Inhalation Scintigraphy with iodine-123-labeled interferon gamma-1b : pulmonary deposition and dose escalation study in healthy volunteers. J Nucl Med 1997 ; **38** (9) : 1475-91.

Tableau XXVIII : Interféron gamma nébulisé - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Gamma-Interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus - 1993 (3).		
Objectif Déterminer l'efficacité de l'interféron gamma dans le traitement d'une pneumonie associée à un EBV ***Méthodologie*** Type d'étude : NR Homme de 27 ans avec un taux d'anticorps anti-EBV très élevé ***Schéma thérapeutique*** 3.10^6 UI par jour d'interféron gamma recombinant dilué dans 20 ml de sérum physiologique en inhalation avec un nébuliseur ultrasonique pendant 10 semaines ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Pneumonie associée au virus d'Epstein-Barr" ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Clichés radiographiques - Toux	***Résultats*** - Clichés radiographiques : amélioration - Toux : disparition après 14 jours de traitement. L'amélioration se poursuit après 8 semaines supplémentaires de traitement. ***Conclusion de l'article*** L'interféron gamma pourrait être utilisé dans le traitement des infections pulmonaires chroniques actives à EBV
Inhaled recombinant interferon gamma in patients with lung cancer : pharmacokinetics and effects on chemioluminescence responses of alveolar macrophages and peripherical blood neutrophils and monocytes - 1995 (7).		
Objectif Déterminer la toxicité clinique, de la pharmacocinétique et de la réponse chimioluminescente des macrophages alvéolaires, des neutrophiles et monocytes du sang périphérique après inhalation d'interféron gamma ***Méthodologie*** Étude de Phase I 8 patients ***Schéma thérapeutique*** Dose unique de 0,1 – 0,2 – 0,6 – 1,8 ou 5,4 mg ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Cancers pulmonaires ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Liquide de lavage bronchoalvéolaire - Chimioluminescence des macrophages alvéolaires - Chimioluminescence des neutrophiles et des monocytes	***Résultats*** - Liquide de lavage bronchoalvéolaire : interféron gamma détectable 3 heures après inhalation d'une dose supérieure ou égale à 0,6 mg - Chimioluminescence des macrophages alvéolaires : augmentation chez 4 patients diminution ou stabilité chez les autres pas de corrélation avec la dose inhalée - Chimioluminescence des neutrophiles et des monocytes : pas de modification - Présence de l'interféron dans le sang circulant du patient qui a reçu la plus forte dose ***Tolérance*** Deux patients ont développé une réaction fiévreuse 24 heures après l'inhalation ***Conclusion de l'article*** L'inhalation pourrait être une solution pour augmenter la concentration alvéolaire en interféron gamma et augmenter l'activité des macrophages alvéolaires sans effets indésirables majeurs.

NR : non renseigné

Tableau XXVIII : Interféron gamma nébulisé - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Aerolized Interferon Gamma for Mycobacterium avium-complex Lung Disease - 1995 (1).

Objectif
Déterminer l'efficacité de l'interféron gamma dans le traitement d'infections pulmonaires à Mycobacterium avium intracellulaire

Méthodologie
Type d'étude : NR
Un homme de 38 ans HIV négatif atteint de silicose et infection pulmonaire cavitaire chez lequel 3 ans de thérapie continue ont échoué

Schéma thérapeutique
2 périodes d'interféron gamma à 500 µg dans 10 ml de NaCl 0,9 % (nébuliseur ultrasonique DP100 de DP Médical France) 3 fois par semaine pendant 5 semaines et une troisième période à 200 µg 3 fois par semaine pendant 7 semaines après un court traitement avec de l'interféron gamma en sous-cutané (80µg 3 fois par semaine).

Inclusion
Infections à Mycobacterium avium intracellulaire

Exclusion

Évaluation
Mycobacterium avium intracellulaire dans les crachats

Résultats
- Mycobacterium avium intracellulaire dans les crachats
. diminution dans un premier temps
puis réaugmentation après les 2 premières périodes de traitement.
. après la troisième période de traitement, une négativation des crachats est observée.
L'arrêt du traitement est associé à une rapide augmentation du nombre de germes dans les crachats.

Tolérance
Bonne par nébulisation (toux au cours de la nébulisation uniquement) alors qu'en sous-cutané, le patient a présenté fièvre, nausées, céphalée.

Conclusion de l'article
Pas de progression de la maladie pendant les 2 premières périodes de traitement: et négativation des cultures après la 3ème période. L'arrêt du traitement inhalé s'est accompagné d'une détérioration de l'état clinique et d'une augmentation du nombre de germes dans les cultures. L'interféron gamma (en inhalation ou en SC) pourrait être considéré comme un traitement adjuvant à une thérapie antituberculeuse conventionnelle.

Inhalation Scintigraphy with iodine-123-labeled interferon gamma-1b : pulmonary deposition and dose escalation study in healthy volunteers - 1997 (10).

Objectif
Étudier les doses réponses à partir de doses croissantes d'interféron gamma marqué à l'iode 123 inhalées ainsi que déterminer sa tolérance, sa biodistribution et son passage systémique sur des volontaires sains

Méthodologie
Type d'étude : NR
10 volontaires sains

Schéma thérapeutique
180 MBq d'interféron gamma marqué à l'iode 123 dilué dans 0,2 à 1 mg d'interféron gamma. Utilisation d'un nébuliseur Pari-Master.

Inclusion
Volontaires sains

Exclusion
NR

Évaluation
- Dépôt dans les poumons
- Activité dans le sang
- Concentrations plasmatiques d'interféron gamma
- HLA-DR des cellules sanguines périphériques

Résultats
Dépôt dans les poumons :
- uniforme,
- temps-dépendante
- demi vie : 1 à 5 minutes.
- forte variation interindividuelle
- proportionnelle à la charge du nébuliseur (53 ± 12 % de la dose inhalée et 19 ± 7% de la dose de charge du nébuliseur).

- Activité dans le sang : maximale 3,5 heures après l'inhalation.

- Concentrations plasmatiques :
n'augmentent pas significativement au cours du temps
- HLA-DR des cellules sanguines périphériques : pas d'induction significative

Conclusion de l'article
Après inhalation avec un nébuliseur Pari-Master, l'interféron gamma se dépose normalement dans les poumons et ne montre pas d'effets systémiques.

Tableau XXVIII : Interféron gamma nébulisé - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Treatment of multidrug resistant pulmonary tuberculosis with interferon gamma via aerosol - 1997 (2).

Objectif
Déterminer l'efficacité de l'interféron gamma dans le traitement des tuberculoses pulmonaires «multidrug résistante»

Méthodologie
Essai ouvert
5 patients
1 HIV+ et DID+:
3 hommes et 2 femmes
Tous ont été au préalable traités sans succès par un traitement antituberculeux pendant plusieurs mois (5 à 24 mois)

Schéma thérapeutique
500 µg 3 fois par semaine
pendant 4 semaines
= 12 doses de 500 µg
Les médicaments habituels dont les antituberculeux sont conservés

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Tuberculose pulmonaire " multidrug résistant "

Exclusion

Évaluation
- Négativation des crachats
- Clichés radiographiques
- Poids des patients

Résultats
- Négativation des crachats : 4/5 patients à la fin des 4 semaines ; 1/5 diminution du nombre de mycobactéries et négativation des cultures après 1 mois
Les cultures de crachats sont redevenus positifves un mois après l'arrêt de l'interféron pour 4/5 patients. 1/5 patient : cultures toujours négatives après 8 mois

- Clichés radiographiques :amélioration : 2/5 patients ; diminution de la taille des lésions cavitaires pulmonaires pour les 3 autres.
- Poids des patients : stabilisation ou augmentation

Tolérance : effets indésirables mineurs: douleurs musculaires pour 3 patients et toux pour 3 patients dont 1 avec une diminution du débit expiratoire de pointe de 15 % (réponse + à la nébulisation de salbutamol)

Conclusion de l'article
L'interféron a un effet de courte durée et un traitement de plus longue durée est proposé mais la tolérance est alors inconnue. Les auteurs ont préliminairement mis démontré que l'interféron gamma inhalé améliorait les patients atteints de tuberculose multidrug résistante de mauvais pronostic mais des études ultérieures sont donc nécessaires pour tester la tolérance d'un traitement à long terme, pour déterminer la dose optimale et la durée du traitement.

Clinical trial of inhalant recombinant interferon-gamma in patients with pulmonary metastasis from renal tumor (preliminary report) - 1997 (8).

Objectif
Déterminer l'efficacité de l'interféron gamma dans le traitement des métastases pulmonaires

Méthodologie
Type d'étude : NR
4 patients avec métastases pulmonaires (3 avec un carcinome rénal, 2 avec tumeur p
elvienne rénale)

Schéma thérapeutique
1 - 2. 10^6 UI 3 fois par jour associée à de l'interféron gamma en sous-cutané pour les carcinomes rénaux

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Tumeurs rénales avec métastases pulmonaires

Exclusion
NR

Évaluation
Réponse au traitement

Résultats
Seul un patient atteint de carcinome rénal a répondu complètement.
Les autres n'ont pas répondu.

Conclusion de l'article
L'interféron gamma pourrait être un des traitements possibles des métastases pulmonaires de carcinomes rénaux.

Tableau XXIX : Interféron alpha nébulisé - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Aerosol application of interferon-alpha in the treatment of bronchioalveolar carcinoma - 1990 (9).		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement des carcinomes bronchioalvéolaires ***Méthodologie*** 10 patients (atteints d'un carcinome bronchioalvéolaire avancé) ***Schéma thérapeutique*** Les doses initiales d'interféron alpha inhalé étaient de 1 à 10 millions d'unités (1 fois par jour ou 3 jours par semaine) et ont été augmentées à 20 millions d'unités par jour.	***Inclusion*** Carcinome bronchioalvéolaire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Hyperthermie, nombre de Mycobactéries présentes dans les sécrétions et anomalies des images tomographiques - Concentration d'IL1bêta,d'IL6 et de TNF-alpha dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire	***Résultats*** Un patient a arrêté l'étude pour mauvaise tolérance (hyperthermie, fatigue et dyspnée progressive). Aucune réponse tumorale n'a été détectée. Chez 6 patients sur les 8 ayant terminé l'étude une stabilisation radiologique de la maladie a été observé. ***Tolérance*** : Fièvre, malaise perte d'appétit pour un patient et dyspnée transitoire dose-dépendante transitoire chez 2 autres. ***Conclusion de l'article*** L'inhalation d'interféron alpha est possible mais son activité antitumorale semble limitée pour le traitement des carcinomes bronchioalvéolaires
Effects of aerosolized interferon-alpha in patients with pulmonary tuberculosis - 1998 (4)		
Objectif Évaluer l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement des tuberculoses pulmonaires en association avec des antituberculeux conventionnels ***Méthodologie*** 2 groupes de 10 ***Schéma thérapeutique*** - Groupe interféron alpha inhalée : 3 MUI 3 fois par semaine pendant 8 semaines (dose totale : 72 MUI) en association avec une thérapie antituberculeuse conventionnelle. - Groupe témoin (antituberculeux conventionnels) Comparaison des 2 groupes avant et après les 8 semaines d'étude	***Inclusion*** Tuberculose pulmonaire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Hyperthermie, nombre de Mycobactéries présentes dans les sécrétions et anomalies des images tomographiques - Concentration d'IL1bêta,d'IL6 et de TNF-alpha dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire	***Résultats*** - Hyperthermie, nombre de Mycobactéries présentes dans les sécrétions et anomalies des images tomographiques : guérison plus rapide du groupe traité par l'interféron alpha. - Concentration d'IL1bêta,d'IL6 et de TNF-alpha dans les liquides de lavage bronchoalvéolaire : diminution significative dans le groupe traité interféron alpha par rapport au groupe témoin ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** L'administration d'interféron alpha par nébulisation pourrait permettre d'affecter l'évolution de la tuberculose pulmonaire en association avec une thérapie antituberculeuse convention-

Tableau XXX : Interféron bêta nébulisé - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Pharmacokinetics and toxicity of inhaled human natural interferon-beta in patients with lung cancer - 1994 (6).		
Objectif Déterminer la toxicité et la pharmacocinétique de l'interféron bêta nébulisé des patients avec cancer pulmonaire ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 8 patients (atteints de tumeur maligne thoracique) ***Schéma thérapeutique*** 3 - 100.10^6 UI d'interféron bêta administrées par un nébuliseur pneumatique. ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Cancers pulmonaires ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Échantillons sériques	***Résultats*** Échantillons sériques : l'interféron bêta n'est pas détectable ***Tolérance*** Pas d'effets indésirables majeurs Augmentation de température corporelle et diminution du volume expiratoire de pointe chez un patient ***Conclusion de l'article*** Les auteurs pensent que la tolérance est meilleure que celle obtenue lors de l'inhalation d'interféron alpha ou gamma testée dans leurs études antérieures. L'interféron bêta pourrait être un traitement local prometteur des maladies pulmonaires mais des travaux ultérieurs sont nécessaires pour évaluer la concentration biologiquement active et ses effets thérapeutiques.
Minimal dose of aerosolized interferon-alpha in human subjects : biological consequences and side-effects - 1996 (5).		
Objectif Évaluer la dose biologiquement active d'interféron alpha inhalé ***Méthodologie*** Type d'étude : NR - Groupe A : 5 volontaires sains qui permettant de déterminer la dose minimum d'interféron alpha induisant un effet biologique sans effets indésirables. - Groupe B : 5 volontaires sains - Groupe C : 5 bronchitiques chroniques ***Schéma thérapeutique*** - Groupe A : 0 – 0,3 – 1 – 3 . 10^6 UI par jour pendant 5 jours. Groupes B et C : 3.10^6 UI par jour pendant 10 jours. ***Durée de l'étude :*** NR	***Inclusion*** Volontaires sains Bronchitiques chroniques ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Activité biologique	***Résultats*** Groupe A : seule la dose de 3.10^6 UI induit une activité biologique. Groupe B et C : augmentation de l'activité des cellules phagocytaires et aucun changement des taux sériques d'interféron alpha n'a été retrouvé ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** L'administration d'interféron alpha en inhalation est bien tolérée aux doses actives biologiquement.

Interleukine-2

DCI	Aldesleukine ou Interleukine-2 humaine recombinante
Nom déposé	PROLEUKIN®
Laboratoire	Chiron France
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antinéoplasique et immunomodulateur
ATC :	L03AA01
Renseignements administratifs	Cf RCP spécialité correspondante
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Poudre pour solution injectable***

- ***Dosages*** : 1,1 mg d'interleukine-2 recombinante soit 18 millions d'unités internationales par ml de solution injectable.

- ***Excipients*** : mannitol, dodécylsulfate de sodium, phosphate monosodique monohydraté, phosphate disodique. A reconstituer avec 1,2 ml d'eau ppi
pH : 7,2 à 7,8

Conservation de la spécialité

Entre + 2 et + 8°C.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

- Stimulation de la prolifération et de la croissance des lymphocytes T avec augmentation de la réponse immunitaire à un antigène.

- Action sur les lymphocytes B, induction de la production d'interféron gamma et activation de la production, à partir des lymphocytes, des cellules LAK qui lysent toute une série de cellules tumorales.

Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Il n'y a que très peu d'études concernant l'utilisation de l'interleukine 2 en nébulisation.
La plupart des études publiées ont été réalisées par la même équipe (1, 2, 3).
Toutes ses études concluent à l'efficacité de ce principe actif dans le traitement des tumeurs pulmonaires mais pratiquement à chaque fois, l'interleukine 2 était associée à de l'interféron alpha et/ou de l'interleukine 2 en sous-cutanée.
Il est difficile de savoir si l'efficacité est due au traitement à l'interleukine 2 inhalée ou au traitement systémique.

D'autres auteurs (5) ont également utilisé l'IL2 inhalée dans le traitement de métastases pulmonaires et ont conclu à son efficacité, les conditions expérimentales étant identique à celles rapportées précédemment.

XXI (1, 2, 3, 4, 5, 6)

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

- Toxicité dose-dépendante fréquente et parfois très sévère (décès).

- Syndrome pseudogrippal, troubles digestifs, syndrome de fuite capillaire par diminution de la résistance vasculaire et augmentation de la perméabilité capillaire (hypotension et rétention hydrique entraînant un œdème pulmonaire dans 20 % des cas, une insuffisance respiratoire aiguë, une insuffisance cardiaque, des œdèmes périphériques), troubles cardiaques (fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire (10 %), infarctus du myocarde (1 à 4 %), arythmies ventriculaires, hypertensions artérielles et morts subites).

- Divers : crise d'asthme, prurit, éruptions cutanées, augmentation de poids, troubles neuropsychiques, troubles neurosensoriels, convulsions voire coma, hypo ou hyperglycémie, hypo- ou hyperthyroïdie, anémie, thrombopénie, granulopénie, élévation de la créatinine ou de l'urée sanguines, oligurie, néphrite interstitielle, élévation des transaminases, plus rarement encéphalopathie hépatique

Voie inhalée

Des essais de phase I (6, 7), ont permis de conclure que l'interleukine 2 par voie inhalée est bien tolérée avec un passage systémique faible mais aucune conclusion concernant l'efficacité du traitement n'a pu être donnée.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indication (voies IV, SC) :
Adénocarcinome rénal métastatique

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

Interactions médicamenteuses (voie systémique)

- Antihypertenseurs : hypotension.
- Corticoïdes : diminution des effets de l'interleukine 2.
- Médicaments cardiotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques ou myélotoxiques : augmentation des effets indésirables.
- Médicaments ayant des effets sur le système nerveux central : augmentation des effets indésirables.

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de l'interleukine 2 par voie inhalée n'est pas validée. Les études retrouvée dans la littérature ayant des effectifs souvent trop faibles et les critères d'exclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de la voie inhalée pour l'administration de cette interleukine.
Cependant, la tolérance semble meilleure que pour une administration par voie systémique; mais son efficacité, dans le traitement des cancers pulmonaires, qu'ils s'agissent de métastases pulmonaires dues à des carcinomes rénaux ou non, bien que l'IL2 inhalée soit largement utilisée dans certains pays comme l'Allemagne, reste à démontrer.
En effet, les études présentées ne permettent pas de conclure à son efficacité dans le traitement des cancers pulmonaires du fait de leur manque de rigueur (études non randomisées, non réalisées en double aveugle contre placebo…) et de l'association systématique du traitement inhalé avec de l'IL2 et de l'interféron alpha en SC.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Huland E, Heinzer H, Huland H. Inhaled interleukin-2 in combination with low-dose systemic interleukin-2 and interferon alpha in patients with pulmonary metastatic renal-cell carcinoma : effectiveness and toxicity of mainly local treatment. J of Cancer Research and Clinical Oncology 1994 ; **120** (4) : 221-8.

2 - Huland E, Huland H, Heinzer H. Interleukin-2 by inhalation : local therapy for metastatic renal cell carcinoma. J. of Urology 1992 ; **147** (2) : 344-8.

3 - Huland E, Heinzer H, Thomas S et al. Inhaled Interleukin-2 Therapy in Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma : Six Years of Experience. Cancer J Sci Am 1997 ; 3 (supplement 1) : S1-S8.

4 - Lorenz J, Wilhelm K, Kessler M et al. Phase I trial of inhaled natural interleukin 2 for treatment of pulmonary malignancy: toxicity, pharmacokinetics, and biological effects. Clinical Cancer Research 1996 ; **2** (7) : 1115-22.

5 - Nakamoto T, Kasaoka Y, Mitani S et al. Inhalation of interleukin-2 combined with subcutaneous administration of interferon for the treatment of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. Int J Urology 1997 ; **4** (4) : 343-8.

6 - Yung RC, Plasse T, Lujan R et al. Safety of inhaled biologic therapy for pulmonary metastasis : nebulized interleukin-2 phase I trial (fourni par les laboratoires Chiron).

7 - Laboratoire Chiron. Dossier pharmaceutique Proleukin, 1998.

Tableau XXXI : Interleukine 2 nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Interleukin-2 by inhalation : local therapy for metastatic renal cell carcinoma - 1992 (2).

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Objectif Déterminer tolérance et efficacité de l'interleukine 2 (IL2dans le traitement de métastases pulmonaires. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 6 patients (4 femmes et 2 hommes) atteints de carcinome rénal avec métastases pulmonaires pour 5 d'entre eux. ***Schéma thérapeutique*** - Interleukine 2 naturelle (pH = 7,4) 100 000 UI 5 fois / jour en inhalation avec un nébuliseur Salvia Lifetec - + interleukine 2 naturelle en IV par cycles de 4 jours toutes les 2 semaines - + Interféron alpha 2b en SC, 3.106 UI 5 jours / semaines ***Durée de l'étude*** : NR NR: non renseigné	***Inclusion*** Carcinome rénal avec métastase pulmonaire ***Exclusion*** 1 patient avec seulement une métastase pulmonaire a été exclu de l'étude car il a refusé l'IL2 en SC après 12 cycles mais il a continué l'inhalation d'IL2 pendant 4 autres mois et la diminution du volume de la métastase pulmonaire a continué. ***Évaluation*** Réponse au traitement ***Conclusion de l'article*** Résultats à confirmer par d'autres études. Faible toxicité de cette nouvelle voie d'administration. Cela pourrait rendre possible un traitement à long terme (mauvaise tolérance de l'interleukine 2 en systémique). En association avec de faibles doses d'interleukine 2 en SC, une réponse antitumorale considérable est obtenue mis à part au niveau des métastases	***Résultats*** - réponse des métastases pulmonaires : 5/5 patients - stabilisation des tumeurs du médiastin, du foie, de l'abdomen, du pelvis : 4/5 patients - pas de réponse au niveau des métastases osseuses (mais succès chirurgical) après plusieurs mois de thérapie et progression de la métastase pleurale : 1/5 patient - pas de développement de nouvelles métastases : 5/5 patients Augmentation de la survie et de la qualité de vie (repris du travail pour 2 patients). ***Tolérance*** Faible toxicité. Les nausées qui peuvent apparaître diminuent si les patients mangent avant l'inhalation. La durée de l'inhalation (15 à 30 minutes) a fété jugée trop longue par les patients

Tableau XXXI : Interleukine 2 nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Inhaled interleukin-2 in combination with low-dose systemic interleukin-2 and interferon alpha in patients with pulmonary metastatic renal-cell carcinoma : effectiveness and toxicity of mainly local treatmenti - 1994 (1).

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Objectif Déterminer tolérance et efficacité de l'interleukine 2 dans le traitement de métastases pulmonaires. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 15 patients ***Schéma thérapeutique*** - Interleukine : 90 % de la dose totale journalière administrée en inhalation et 10 % en SC. - Interféron alpha : administration systématique en SC ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Carcinome rénal avec métastase pulmonaire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Réponse au traitement	***Résultats*** Pas de progression des métastases pulmonaires pendant le traitement. - réponse complète : 1/15 patient - réponse partielle : 8/15 patients - maladie stable : 6/15 patients La moyenne de survie est actuellement de 19,1 mois contre 9,9 mois avant l'étude. 11 des 15 patients sont toujours vivants au moment de la publication de l'article ***Tolérance*** : toxicité faible. Bonne qualité de vie pendant le traitement ***Conclusion de l'article*** Le traitement local avec l'interleukine 2 est la clé du succès du traitement des cancers sans toxicité. Haute efficacité et faible toxicité lors d'inhalation à long terme.

Phase I trial of inhaled natural interleukin 2 for treatment of pulmonary malignancy: toxicity, pharmacokinetics, and biological effects - 1996 (4).

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Objectif Évaluer la tolérance, de l'immunomodulation et de la réponse tumorale de l'interleukine (IL2) naturelle chez des patients atteints de tumeurs pulmonaires réfractaires aux thérapies conventionnelles ***Méthodologie*** Essai de phase I. 16 patients ***Schéma thérapeutique*** Administration 5 fois par jour d'IL2 naturelle. Posologie : NR - CV : capacité vitale - DEP : débit expiratoire de pointe - NR : non renseigné - VEMS : volume expiratoire maximal seconde	***Inclusion*** Tumeurs pulmonaires réfractaires aux thérapies conventionnelles ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Fonctions pulmonaires Réponse au traitement ***Conclusion de l'article*** Un traitement avec de l'IL2 inhalé est un moyen efficace pour moduler l'immunité du liquide de lavage bronchoalvéolaire mais des études ultérieures sont nécessaires pour évaluer son efficacité dans le traitement des maladies pulmonaires inflammatoires et malignes	***Résultats*** - Réduction : CV, VEMS, DEP, résistance des voies aériennes et paO2 Parmi les 14 patients atteints de métastases pulmonaires dues à un carcinome rénal, ont été observées une réponse complète durable, une réponse partielle et 1 une réponse mixte. L'inhalation d'IL2 s'est traduite par une expansion des cellules pulmonaires immunocompétentes dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Le seul effet biologique systémique détectable a été une augmentation du taux sérique de récepteurs IL2 solubles Augmentation de l'expression du HLA-DR des lymphocytes au niveau du liquide de lavage bronchoalvéolaire. ***Tolérance*** Différente de celle observée lors d'une administration par voie systémique. La dose toxique limitante est représentée par une irritation réversible des voies aériennes provoquant une toux non productive.

Tableau XXXI : Interleukine 2 nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Safety of inhaled biologic therapy for pulmonary metastasis : nebulized interleukin-2 phase I trial (6).		
Objectif Déterminer tolérance et efficacité de l'interleukine 2 (IL2)dans le traitement de métastases pulmonaires. ***Méthodologie*** Essai de phase I. 7 patients atteints de carcinome rénal avec métastases pulmonaires pour 5 d'entre eux et chondrosarcome pour les 2 autres. ***Schéma thérapeutique*** IL 2 recombinante (Chiron) délivrée par un nébuliseur Pari IS-2. 3 patients : 2,5 MUI/m² 4 patients : 5 MUI/m². 5 jours /semaine pendant 4 semaines (temps pendant lequel l'IL 2 était le seul traitement anticancéreux).	***Inclusion*** Métastases pulmonaires à partir de carcinome rénal ou de chondrosarcome Aucun des 7 patients n'avaient de maladies pulmonaires obstructives significatives pouvant limiter la déposition pulmonaire. ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Progression de la maladie - Bronchospasme - Hyperthermie, rhinorrhée, céphalée - Anorexie et déshydratation	***Résultats*** Après un mois de suivi, il y a eu progression de la maladie chez 6/7 patients. ***Tolérance*** - Pas de toxicité pour les 3 patients recevant 2,5 MUI/m². - Patients recevant 2,5 MUI/m². Bronchospasme = 1/4 des sujets Hyperthermie, rhinorrhée, céphalée = 1/4 des sujets Anorexie et déshydratation = 1/4 des sujets ***Conclusion de l'article*** Les aérosols d'IL 2 sont généralement bien tolérés mais la dose maximale tolérée en monothérapie dans le traitement des métastases pulmonaires n'a pas été déterminée.
Inhalation of interleukin-2 combined with subcutaneous administration of interferon for the treatment of pulmonary metastases from renal cell carcinoma - 1997 (5).		
Objectif Déterminer tolérance et efficacité de l'interleukine 2 dans le traitement de métastases pulmonaires. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 7 patients ***Schéma thérapeutique*** - Interleukine 2 inhalée 100 000UI 4 fois / jour - interféron alpha-2a 9 000 000UI en SC 5 jours consécutifs / semaine. Les patients ont reçu per os 800mg de cimétidine et 50 mg d'indométhacine par jour. ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Carcinome rénal avec métastase pulmonaire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Réponse au traitement	***Résultats*** 1 patient est sorti de l'étude avant la fin du fait de son mauvais état général. - réponse : 5/6 patients dont réponse partielle 2/6 patients (33 %). - stabilité : 3/6 patients (67 %). - 1/6 patient : progression de la maladie. ***Tolérance*** - Pas d'apparition d'effets indésirables intolérables. - Apparition de fibrose pulmonaire en relation probable avec ce traitement chez un patient. ***Conclusion de l'article*** Des études ultérieures sont nécessaires pour évaluer l'importance et la tolérance de l'interleukine 2 en inhalation qui pourrait être une option dans le traitement des métastases pulmonaires des patients atteints de carcinome rénal.

NR : non renseigné

Tableau XXXI : Interleukine 2 nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Inhaled Interleukin-2 Therapy in Pulmonary Metastatic Renal Cell Carcinoma : Six Years of Experience - 1997 (3).		
Objectif Déterminer tolérance et efficacité de l'interleukine 2 dans le traitement de métastases pulmonaires. ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 116 patients atteints de carcinome rénal avec métastases pulmonaires ou médiastinales. Utilisation de 3 préparations d'interleukine 2 différentes (humaine purifiée, IL2 produite par des cellules ovariennes de hamster chinois, IL 2 recombinante). ***Schéma thérapeutique*** Tous les protocoles ont utilisé de fortes doses d'interleukine 2 en inhalation. - 13 patients : utilisation exclusive d'IL2 : . 0,5 à 2,5.10⁶ UI/jour d'IL2 humaine . 1,7 à 10.10⁶ UI/jour d'IL2 de cellule de hamster chinois . 18 à 36.10⁶ UI/jour d'IL2 recombinante - 38 patients : co-administration avec de faibles doses d'IL 2 en systémique (27.10⁶ UI/sem) - 65 patients : co-administration avec de faibles doses d'IL 2 (27.10⁶ UI/sem) et d'interféron. en systémique (15.10⁶ UI/sem) ***Durée de l'étude :*** 7,2 mois	***Inclusion*** Carcinome rénal avec métastase pulmonaire ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Réponse au traitement	***Résultats*** - réponse des métastases pulmonaires progressives : 15 % des patients - stabilisation des métastases pulmonaires : 55 % des patients ***Tolérance*** L'interleukine 2 en inhalation présente une toxicité locale, principalement des toux. Les patients ne pouvant tolérer de fortes doses en systémique peuvent tolérer la thérapie en inhalation. Pas de toxicité systémique. ***Conclusion de l'article*** L'inhalation d'interleukine 2 est un traitement efficace non toxique pour les patients avec métastases pulmonaires ou médiastinales progressives. Elle prévient efficacement la progression des métastases pulmonaires chez 70% des patients avec une bonne qualité de vie.

NR ; non renseigné

Morphine

DCI	Morphine
Nom déposé	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Laboratoire	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Analgésique central
ATC :	N02AA01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes
pH : à 6,5

Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Antagoniste des récepteurs opioïdes, le sulfate de morphine possède un effet antalgique dose-dépendant (sans plafonnement de l'action antalgique), déprime les centres respiratoires et ceux de la toux, augmente le tonus des sphincters musculaires lisses entraînant une bronchoconstriction et un myosis. Action psychodysleptique et effet toxicomanogène.

Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ETUDES CLINIQUES

Au cours des bronchites chroniques obstructives, la dyspnée chronique pourrait favoriser la synthèse d'opiacés endogènes capables de réduire la sensation de dyspnée (1). Chez le bronchiteux chronique obstructif, l'effet de la morphine administrée par voie orale semble être controversé.

Certaines études montrent qu'elle diminuerait la sensation de dyspnée (8) alors que d'autres montrent qu'elle serait sans effet (2, 6, 7, 9), peut-être à cause d'une posologie insuffisante. Cependant des doses plus importantes risqueraient de majorer les effets indésirables.
L'administration de morphine en nébulisation pourrait pallier à ces inconvénients bien qu'un cas de dépression respiratoire chez une femme de 74 ans, traitée par de la morphine en inhalation, pour soulager les douleurs induites par un cancer pulmonaire métastatique, ait été rapporté (4).
Cependant, des études sont nécessaires pour démontrer si la morphine soulage la sensation de dyspnée par action directe sur les nerfs afférents pulmonaires ou par action systémique suite à une absorption pulmonaire.
En effet, certains auteurs ont démontré que la morphine inhalée était retrouvée dans la circulation systémique (3, 8).
Diverses études ont été réalisées afin de déterminer l'efficacité et la tolérance de la morphine sur la sensation de dyspnée apparaissant chez les patients atteints de bronchites chroniques obstructives. Tableau XXII (2, 4, 6, 7, 9).

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Constipation, nausées, plus rarement vomissements, dépression respiratoire, sévère en cas de surdosage, sédation, manifestation dysphorique, confusion mentale, vertiges, hypotension orthostatique, bradycardie, augmentation de la pression intracrânienne, de la pression des voies biliaires, rétention urinaire, dépendance physique et psychique avec accoutumance.

Voie inhalée : pas d'informations spécifiques

RENSÉIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications AMM voie systémique :
Traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres produits.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Les sels de morphine sont sensibles aux changements de pH (précipitation en environnement alcalin).

Aminophylline, sels de sodium de barbiturates et de phénytoïne, aciclovir (précipitation après 2 heures),
chlorpromazine (précipitation dûe au chlorocrésol présent dans la solution injectable de sulfate de morphine),
furosémide (précipitation 1 heure après),
héparine sodique (incompatible avec des solutions à 5 mg/ml), péthidine, prométhazine, tétracyclines (solution glucosée 5 %).

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la morphine par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études. De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop et les critères d'inclusion et d'évaluation étant différents d'une étude à l'autre, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif. Cependant, son efficacité, lors d'une administration par voie inhalée, ne semble pas admise par un grand nombre d'auteurs. Pour conclure sur ses réels effets bénéfiques, il est indispensable de mieux comprendre les mécanismes d'action de la morphine, ses effets systémiques ou locaux. De même, il serait indispensable de standardiser les conditions d'administration des aérosols pour pouvoir comparer les études les unes par rapport aux autres.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Bellofiore S, Di Maria GU, Privatera S et al Endogenous opioids modulate the increase in ventilatory output and dyspnea during severe acute bronchoconstriction. Am Rev Respir Dis 1990 ; **142** : 812-6.

2 - Beaufort W, Saylor TT, Stansbury DW et al. Effects of nebulized morphine sulphate on the exercise tolerance of the ventilatory limited COPD patient. Chest 1993 ; **104** (1) : 175-8.

3 - Chrubasik J, Wust H, Friedrich G et al. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. British Journal of Anaesthesia 1988 ; **61** (2) : 228-230.

4 - Jankelson D, Hosseini K, Mather LE et al. Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Resp J 1997 ; **10** (10) : 2270-4.

5 - Lang E, Jedeikin R. Acute respiratory depression as a complication of nebulised morphine. Can J Anaesthesia 1998 ; **45** (1) : 60-2.

6 - Leung R, Hill P, Burdon J. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercice in patients with chronic lung disease. Thorax 1996 ; **51** (6): 596-600.

7 - Masood AR, Reed JW, Thomas SH. Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive disease. Thorax 1995 ; **50** (6) : 629-34.

8 - Ward ME, Woodhouse A, Mather LE et al. . Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system. Clinical Pharmacol Therap 1997 ; **62** (6) : 596-609.

9 - Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. Thorax 1989 ; **44** (5) : 387-90.

Tableau XXXII : Morphine nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease - 1989 (9).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la morphine inhalée dans le soulagement de la dyspnée chez les bronchitiques chroniques

Méthodologie
Étude croisée randomisée en double aveugle
11 patients adultes

Schéma thérapeutique
Une heure après un test contrôle à l'endurance :
- morphine inhalée : 5 ml (1 mg/ml)
- *placebo* : NaCl ,0,9 %
pendant 12 minutes

Administration sur 2 jours séparés de la morphine et du *placebo,* à l'aide d'un générateur d'aérosol pneumatique (Hudson Iso-Neb)
MMAD : 3,6 µm

Inclusion
Dyspnée chez les bronchiteux chroniques (VEMScompris entre 0,4 et 1,41)
Endurance à l'effort est limitée par la dyspnée

Exclusion
NR

Évaluation
Test d'endurance à l'effort 15 minutes après la nébulisation

Résultats
Temps d'endurance à l'effort :
- morphine : augmentation moyenne de 35 % (64,6 secondes)
- *placebo* : 0,8 % (8,9 secondes)
($p < 0,01$)

Dose moyenne de morphine nébulisée : 1,7 mg, donnant une dose inhalée moyenne de 0,6 mg

Tolérance
Pas d'apparition d'effets indésirables

Conclusion de l'article
De petites quantités de morphine délivrée au niveau pulmonaire pourraient agir directement sur les nerfs afférents pulmonaires pour réduire la dyspnée chez les bronchitiques chroniques

Effects of nebulized morphine sulphate on the exercise tolerance of the ventilatory limited COPD patient - 1993 (2).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la morphine inhalée dans le soulagement de la dyspnée en cas de BPCO

Méthodologie
Étude croisée en double aveugle contrôlé par *placebo*
8 patients (7 hommes et 1 femme) limités au niveau ventilatoire
âge moyen : 60,8 ± 9,1 ans

Schéma thérapeutique
Pendant 4 jours : administration quotidienne d'une dose de plus en plus élevée de morphine en inhalation :
0 (*placebo*) ; 1 ; 4 et 10 mg dans un volume final de 5 ml nébulisés à l'aide d'un nébuliseur Respirgard (taille de particules comprise entre 0,93 et 1,42 µm)

Inclusion
Patients atteints de BPCO

Exclusion
NR

Évaluation
Paramètres respiratoires

Résultats
- Patients plus alertes et excités après inhalation de 10 mg de morphinepar rapport au *placebo*

- VO_2, VCO_2,, VE, VT, $PETO_2$, $PETCO_2$, spirométrie : pas de modification statistiquement significative entre doses différentes doses

- VEMS et CVF : augmentation respective de 11 % et de 5 % du CVF après inhalation de 10 mg de morphine (augmentation moyenne due pour la plus grande part à 1 seul patient).

Tolérance : pas d'effets de la morphine inhalée sur la tolérance à l'exercice

Conclusion de l'article
La morphine inhalée aux doses utilisées dans cette étude n'a pas d'effets bénéfiques sur l'endurance à l'effort chez les bronchiteux chroniques limités au niveau ventilatoire.

CVF : capacité vitale forcée
VEMS : volume expiratoire maximam seconde
NR : non renseigné

Tableau XXXII : Morphine nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Lack of effect of inhaled morphine on exercise-induced breathlessness in chronic obstructive disease - 1995 (7).

Objectif
Évaluer l'efficacité de la morphine inhalée sur l'essoufflement causé par l'effort chez les patients avec BPCO et détermination de l'origine de cette efficacité (effet local ou effet systémique)

Méthodologie
Étude croisée, randomisée, en double aveugle
12 hommes

Schéma thérapeutique
- morphine nébulisée : 10 et 25 mg
- ou morphine IV : 1 et 2,5 mg
(= dose équivalente)
- ou *placebo*

Durée de l'étude

Inclusion
Patients atteints de BPCO

Exclusion
NR

Évaluation
- Déposition pulmonaire de l'aérosol
- Moyenne de ventilation à l'exercice
- Essoufflement

Résultats
Pas de modification de l'essoufflement, de la ventilation, des échanges gazeux, de l'endurance à l'effort pour un diamètre massique médian des particules compris entre 3,1 et 4,9 µm.

- Déposition pulmonaire de l'aérosol :
entre 4 et 6% de la charge du nébuliseur.

- Moyenne de ventilation au pic de l'exercice :
. morphine inhalée 25 mg = 0,8 (-0,57 à 1,1) l/min
. morphine IV 2,5 mg = 0,4 (- 2,8 à 2) l/min

- Essoufflement
. morphine inhalée 25 mg = 2 (- 5 à 9) mm
. morphine IV 1 2,5 mg = 1 (- 9 à 11) mm

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Aux doses administrées dans cette étude, la morphine inhalée n'a aucun effet sur l'essoufflement dû à l'effort et sur la sensation de dyspnée chez les patients atteints de BPCO.

Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercice in patients with chronic lung disease - 1996 (6).

Objectif
Évaluer la réduction de la sensation de dyspnée par la morphine inhalée induite par l'exercice

Méthodologie
Étude randomisée, en double aveugle
10 patients âgés de 51 à 71ans
âge moyen : 62 ans

Schéma thérapeutique
- sulfate de morphine : 5 ml (1 mg / ml)
- *placebo* (NaCl 0,9 %) : 5 ml
délivré par un générateur pneumatique (Hudson Up-Draft) pendant 12 min ((6 l/min).
5 patients ont reçu le premier jour le placebo et les 5 autres la morphine, et inversement le lendemain c'est le
Dose moyenne de morphine inhalée : 1,24 mg

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Patients atteints de BPCO stables (9 BPCO et 1 fibrose pulmonaire)
VEMS moyen : 1,12 l

Exclusion
NR

Évaluation
- Paramètres mesurés :
Cmax, Vmax, nombre de battements cardiaques par minute, score de Borg
- Densation de dyspnée

Résultats
- Paramètres mesurés :
pas de différences significatives
- Pas de diminution de la sensation de dyspnée

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
L'inhalation de morphine ne soulage pas la sensation de dyspnée induite par l'exercice et n'augmente pas la capacité respiratoire maximale pendant l'exercice chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques sévères. La morphine qui devrait théoriquement bloquer les récepteurs périphériques des voies aériennes est inefficace aux doses utilisées dans cette étude.

- Sscore de Borg : décrit l'augmentation des symptômes d'essoufflement ; il est compris entre 0 et 10.
- VEMS : volume expiratoire maximal seconde

Tableau XXXII : Morphine nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease - 1997 (4).		
Objectif Évaluer l'efficacité de fortes doses de morphine inhalée et mesurer son passage systémique afin de déterminer si ses actions bénéfiques sont locales ou systémiques. ***Méthodologie*** Étude randomisée, en double aveugle 16 patients 61 à 85 ans (âge moyen : 69 ans) ***Schéma thérapeutique*** - morphine : 20 ou 40 mg (en solution dans 5 ml de NaCl 0,9 %) - *placebo* (NaCl 0,9 %) délivré par un générateur pneumatique (Side Stream) pendant 15 minutes. MMAD : 3,0 µm Test de marche tout de suite après la séance de nébulisation et 60 min après ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Patients atteints de BPCO stable VEMS = 0,93 l CVF = 2,21 l ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Paramètres mesurés : saturation artérielle en oxygène, score de Borg et fréquence cardiaque - Tolérance à l'exercice (distance de marche) - Sensation de dyspnée - Passage systémique de la morphine inhalée	***Résultats*** - Paramètres mesurés : pas de différences significatives entre les 2 doses de morphine et le *placebo* - Passage systémique de la morphine inhalée : la plus forte dose a entraîné une concentration plasmatique plus élevée. La plus forte concentration a été mesurée juste après la nébulisation et a progressivement diminuée dans l'heure qui a suivi ($p < 0,002$) - Distance de marche : pas de corrélation avec les changements de concentration plasmatique après chaque dose de morphine inhalée ***Tolérance*** Pas d'apparition d'effets indésirables ***Conclusion de l'article*** De fortes doses de morphine inhalée n'améliorent pas l'endurance à l'effort et ne soulage pas la sensation de dyspnée chez les patients atteints de BPCO. La morphine est rapidement absorbée au niveau systémique.

CVF : capacité vitale forcée
VEMS : volume expiratoire maximam seconde

NR : non renseigné

Prostacycline

DCI	Prostacycline = Prostaglandine I_2 = Époprosténol Analogue stable : iloprost
Nom déposé	Pas de spécialité correspondante
Laboratoire	Pas de spécialité correspondante
Classification Pharmacothérapeutique Thériaque : ATC :	 Antiagrégant plaquettaire B01AC11 (Iloprost)
Renseignements administratifs	Pas de spécialité correspondante

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Pas de spécialité correspondante

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ Mécanisme d'action

La prostacycline endogène est le produit du métabolisme de l'acide arachidonique. Elle a une demi-vie très courte: après injection en intraveineuse, la prostacycline est très rapidement hydrolysée en 6-oxo-prostaglandine F1a qui est plus stable mais moins active. Contrairement aux autres prostaglandines, la prostacycline n'est pas inactivée au niveau de la circulation pulmonaire. Elle provoque une vasodilatation (des artérioles et veinules) et inhibe l'agrégation plaquettaire et l'adhésion leucocytaire.

■ Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Tableau XXXIII (1, 2, 4, 6, 8, 9, 11)

Des analogues moins rapidement hydrolysés in vivo (ex: ciprostène, iloprost) peuvent également être utilisés.

L'iloprost, en perfusion IV, est indiqué dans le traitement de l'ischémie chronique sévère des membres inférieurs, chez des patients ayant un risque d'amputation et chez lesquels la revascularisation par chirurgie ou angioplastie a échoué ou n'est pas indiquée après confrontation médico-radio-chirurgicale, mais aussi dans le traitement des manifestations ischémiques sévères de la thromboangéite oblitérante, dans le cas où la revascularisation n'est pas indiquée.

D'autres auteurs (10) ont utilisé la prostacycline en nébulisation chez 3 patients ventilés pour syndrome de détresse respiratoire aigu sévère. Chez ces derniers ont été observés une diminution de la pression artérielle pulmonaire et des résistances vasculaires pulmonaires, une augmentation de la pression artérielle en oxygène et une diminution du shunt intrapulmonaire.
Les mêmes auteurs (11) ont examinés les effets de la prostacycline inhalée chez des patients ventilés atteints de pneumonie communautaire acquise sévère. Chez les patients atteints d'une fibrose interstitielle pulmonaire chronique sous-jacente, la prostacycline inhalée à une posologie de 10 ng/kg/min était inefficace alors qu'une dose moyenne de 33,6 ng/kg.min réduisait la pression artérielle pulmonaire mais augmentait le shunt intrapulmonaire.

De nombreux auteurs ont réalisé des études qui leur ont permis de conclure que la prostacycline nébulisée pourrait être une alternative au traitement par du NO soit dans les syndromes de détresses respiratoires aigus sévères soit dans les hypertensions pulmonaires primitives ou de différentes origines (4, 5, 6, 9, 7, 8, 12).
Dans quelques unes de ces études, les auteurs ont également étudié les effets de l'iloprost ; ils en ont conclu que le profil d'activité était identique à celui de la prostacycline mais que la durée d'action était plus longue

EFFETS INDÉSIRABLES

■ Rappel voie systémique

Effets indésirables (voie parentérale) Incidence dose-dépendante. Fréquents : hypotension, augmentation du rythme cardiaque, flushs, céphalées, bouffées de chaleur.

Plus rarement : bradycardie avec pâleur, transpiration, nausées et douleurs abdominales, érythème, nausées, vomissements, hyperglycémie, douleurs au niveau de la mâchoire et de la poitrine et somnolence.

En IV, elle peut être délétère par vasodilatation des territoires pulmonaires mal ventilés, entraînant une augmentation du shunt intrapulmonaire, responsable d'une diminution de la pression artérielle en oxygène.

Voie inhalée

Pour permettre une limitation des effets indésirables de la prostacycline, certains auteurs ont essayé d'administrer la prostacycline par nébulisation.
Un travail a étudié les effets de la prostacycline chez 10 sujets sains et 8 sujets asthmatiques (3). La prostacycline et son métabolite, la 6-oxo-prostaglandine F1α, ont provoqué des toux et des gênes rétrosternales et n'ont produit aucun effet conséquent sur le calibre des voies aériennes que ce soit chez les sujets sains ou les sujets asthmatiques.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications AMM (voie parentérale) :

Prévention de l'agrégation plaquettaire quand le sang est amené en contact de surfaces non biologiques, traitement de la dialyse rénale en alternative à l'héparine, particulièrement chez les patients à haut risque d'hémorragie (principale utilisation), des maladies vasculaires périphériques, des hypertensions pulmonaires primitives ou des syndromes de détresse respiratoire aigus (diminution des résistances vasculaires pulmonaire et de la pression artérielle pulmonaire). Elle est aussi utilisée lors de pontage cardiopulmonaire ou d'hémoperfusion.

Posologie :
pas d'informations spécifiques

Mode d'administration :
pas d'informations spécifiques

Contre-indications :
pas d'informations spécifiques

Mises en garde :
pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi :
pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement :
pas d'informations spécifiques

Surdosage :
pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Stabilité (prostacycline) Instable au pH physiologique, elle a une demi-vie en solution aqueuse à pH = 7,4 inférieure à 3 minutes à 37°C mais sa stabilité augmente en solution dans du plasma, de l'albumine ou du sang entier (pas de données quant à la durée de conservation dans ces milieux).

CONCLUSION DU CNHIM

L'utilisation de la prostacycline par voie inhalée n'est pas validée. La revue bibliographique effectuée n'a pas permis de retrouver un nombre suffisant d'études ; ces études étant, par ailleurs, le souvent publiées par la même équipe.
De plus, ces études ayant des effectifs souvent trop faibles, il est difficile de conclure de façon pertinente, sur le plan scientifique, quant à l'intérêt de l'utilisation de la voie inhalée pour l'administration de ce principe actif.

Cependant, dans la majorité des études présentées, son efficacité concernant la diminution de la pression artérielle pulmonaire, de la résistance vasculaire pulmonaire et l'augmentation du ratio PaO2/FiO2 (pression artérielle en oxygène/fraction inhalée en oxygène), lors d'une administration par nébulisation, semble admise.

La voie inhalée pourrait être une alternative intéressante à la voie intraveineuse, dans le traitement des hypertensions pulmonaires primitives ou des syndromes de détresse respiratoire aiguë, car elle semble limiter l'apparition des effets indésirables de la prostacycline. L'utilisation des analogues stables, ayant une durée d'action beaucoup plus longue, permettraient d'envisager des traitements au long cours, moins contraignants que la perfusion intraveineuse continue utilisée actuellement.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Bein T, Metz C, Keyl C, Sendtner E et al. Cardiovascular and pulmonary effects of aerosolized prostacyclin administration in severe respiratory failure using a ventilator nebulization system. J Cardiovasc Pharmaco 1996 ; **27** (4) : 583-6.

2 - Haraldson A, Kieler-Jensen N, Nathorst-Westfelt U et al. Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. Chest 1998 ; **114** (3) : 780-6.

3 - Hardy C, Robinson C, Lewis RA et al. Airway and cardiovascular responses to inhaled prostacyclin in normal and asthmatic subjects. Am Rev Resp Dis 1985 ; **131** (1) : 18-21.

4 - Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R et al. Aerolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Int Med 1996 ; **124** (9) : 820-4.

5 - Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R et al. Prostacyclin and iloprost in aerosol form in severe pulmonary hypertension. Pneumologie 1998 ; **52** (1) : 3-7.

6 - Pappert D, Busch T, Gerlach H et al. Aerosolized prostacyclin versus inhaled nitric oxide in children with severe acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 1995 ; **82** (6) : 1507-11.

7 - Schulze-Neick I, Uhlemann F, Nurnberg JH et al. Aerosolized prostacyclin for preoperative evaluation and post-cardiosurgical treatment of patients with pulmonary hypertension. Zeitschrift Kardiologie 1997 ; **86** (2) : 71-80.

8 - Van Heerden PV, Webb SA, Hee G et al. Inhaled aerosolized prostacyclin as a selective pulmonary vasodilatator for the treatment of severe hypoxaemia. Anaesthesia Intensive Care 1996 ; **24** (1) : 97-100.

9 - Walmrath D, Scheinder T, Schermuly R et al. Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome. Am J Resp & Crit Care Med 1996 ; **153** (3) : 991-6.

10 - Walmrath D, Schneider T, Pilch J et al. Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome. Lancet 1993 ; **342** (8877) : 961-2.

11 - Walmrath D, Schneider T, Pilch J et al. Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 1995 ; **151** (3 Pt) : 724-30.

12 - Walmrath D, Schermuly R, Pilch J et al. Effects of inhaled versus intravenous vasodilatators in experimental pulmonary hypertension. Eur Resp J 1997 ; **10** (5) : 1084-92.

Tableau XXXIII : Prostacycline nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Aerosolised prostacyclin in adult respiratory distress syndrome - 1993 (8).

Objectif
Évaluer les effets de la prostacycline inhalée par nébulisation chez des patients ventilés atteints de syndrome de détresse respiratoire sévère

Méthodologie
Type d'étude : NR
3 patients ventilés

Schéma thérapeutique
Prostacycline inhalée :
17 à 50 ng/kg/min nébulisée par un générateur pneumatique
MMAD des particules = 2,7 µm

Remarque : les valeurs de base des différents paramètres mesurés sont obtenues en nébulisant de la glycérine qui est l'excipient utilisé

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Traitement du syndrome de détresse respiratoire aigu sévère

Exclusion
NR

Évaluation
- Échanges gazeux
- Paramètres hémodynamiques

Résultats
- Pression artérielle pulmonaire moyenne : de 40 à 32 mmHg
- Résistance vasculaire pulmonaire : diminution
- Pression artérielle : diminution significative chez un seul patient de (76,8 à 74,5 mmHg)
- PaO2/FiO2 : augmentation importante chez tous les patients.

Retour des paramètres hémodynamiques à leur valeur de base 1 heure après l'arrêt de l'aérosol

Les doses efficaces ne sont que faiblement supérieures à celles utilisées en IV (5 à 35 ng/kg/min) bien que la fraction déposée soit de 10 à 20 % de la charge du nébuliseur

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Comparée à l'action du NO testée sur un plus grand nombre de patients, la prostacycline inhalée présenterait une plus grande diminution des résistances vasculaires.

Cardiovascular and pulmonary effects of aerosolized prostacyclin administration in severe respiratory failure using a ventilator nebulization system - 1995 (1).

Objectif
Évaluer les effets de la prostacycline inhalée sur les paramètres hémodynamiques et les échanges gazeux

Méthodologie
Type d'étude : NR
8 patients

Schéma thérapeutique
Prostacycline inhalée :
5 ng/kg/min pendant 15 minutes

Durée de l'étude

Inclusion
Traitement des détresses respiratoires sévères et des hypertensions pulmonaires primitives

Exclusion
NR

Évaluation
- Échanges gazeux
- Paramètres hémodynamiques

Résultats
- Pression sanguine pulmonaire : diminution de 41,2 ± 6,7 à 36,1 ± 6 mmHg (p <0,05)

Effets étaient réversibles 10 minutes après l'arrêt de l'aérosol (40,9 ± 6,3mmHg)

- Résistance vasculaire pulmonaire
. diminution de 339 ± 138 à 260 ± 89 dynes.s.cm^{-5}.m^2 (p < 0,05)
. puis réaugmentation après arrêt de la prostacycline (341 ± 142)

- PaO2 / FiO2 : augmentation 15 min après le début de la nébulisation de 119 ± 34 à 163 ± 76 mmHg (p < 0,05)

- Féquence cardiaque, pression sanguine, pression veineuse centrale et lpression artérielle : inchangées.

Conclusion de l'article
La nébulisation de prostacycline est une technique bénéfique. Cet effet bénéfique pourrait être dû à une vasodilatation sélective dans les territoires pulmonaires bien ventilés.

Tableau XXXIII : Prostacycline nébulisée - Études cliniques (suite 1)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion

Direct comparison of inhaled nitric oxide and aerolized prostacyclin in acute respiratory distress syndrome - 1996 (9).

Objectif
Comparer l'efficacité du NO et de la prostacycline inhalée dans le traitement des syndromes de détresse respiratoire aigus sévères

Méthodologie
Type d'étude : NR
16 patients ventilé

Schéma thérapeutique
2 groupes égaux :
- NO puis prostacycline nébulisée
- Pprostacycline nébulisée puis NO

- NO : 17,8 ± 2,7 ppm
- Prostacycline inhalée : 7,5 ± 2,5 ng/kg min
Générateur : Raindrop, Puritan Bennett Co ; MMAD : 3,7 µm.
Durée de la nébulisation : 15 minutes

Durée de l'étude : NR

Inclusion
Traitement des syndromes de détresse respiratoire aigus sévères.

Exclusion
NR

Évaluation
- PaO_2/FiO_2
- Shunt intrapulmonaire
- Pression artérielle pulmonaire moyenne

Résultats
- <u>NO</u>
. PaO_2/FiO_2 : augmentation de 115 ± 12 à 144 ± 15 mmHg (p <0,01)
. shunt intrapulmonaire : diminution de 33,1 ± 3,6 à 26,6 ± 4,5 % (p < 0,05)
. pression artérielle pulmonaire moyenne : diminution de 34,8 ± 2,2 à 33 ± 1,8 mmHg

- <u>Prostacycline nébulisée</u>
. PaO_2/FiO_2 : augmentation de 114 ± 12 à 135 ± 12 mmHg (p < 0,01)
. shunt intrapulmonaire : diminution de 33,5 ± 3,8 à 26 ± 3,9 % (p < 0,05)
. pression artérielle pulmonaire moyenne : diminution de 35 ± 2,2 à 31,9 ± 1,7 mmHg (p < 0,05, par rapport à NO)

Tolérance : NR

Conclusion de l'article
Les effets de la prostacycline et du NO consiste en une vasodilatation pulmonaire sélective, une redistribution de flux sanguin des zones de shunt pulmonaire aux régions ventilées avec un profil d'activité pratiquement identique.

Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance - 1996 (2).

Objectif
Comparer les effets hémodynamiques centraux de la prostacycline inhalée avec ceux du NO chez les candidats à une transplantation cardiaque

Méthodologie
Étude pharmacodynamique comparative
10 patients (4 femmes et 6 hommes)
24 à 59 ans (âge moyen : 49 ans)

Schéma thérapeutique
- NO : 40 ppm
- Prostacycline inhalée (10 µg/ml) : 2 à 3 ml
sur 2 périodes de 10 minutes
Générateur Maxin MA-2, Clinova Medical AB ; 68 % des particules ont un MMAD < 4 µm

Inclusion
Candidats à une transplantation cardiaque avec une résistance vasculaire pulmonaire élevée (> 200 dynes.s.cm^{-5} et/ou un gradient de pression transpulmonaire > 10mmHg) (facteurs de risque au cours des transplantations cardiaques)

Exclusion : NR

Évaluation
- Pression artérielle pulmonaire
- Résistances vasculaires pulmonaires
- Gradient de pression pulmonaire
- Débit cardiaque
- Shunt intrapulmonaire
- Résistance vasculaire systémique

Résultats
- <u>NO</u>
. pression artérielle pulmonaire : diminution de 7 %
. résistances vasculaires pulmonaires : diminution de 43 %
. gradient de pression pulmonaire : diminution de 42 %
. débit cardiaque : pas de modification

- <u>Prostacycline nébulisée</u>
. Pression artérielle pulmonaire : diminution de 7 %
. résistances vasculaires pulmonaires : diminution de 49 %
. gradient de pression pulmonaire : diminution de 44 %
. débit cardiaque : augmentation de 11 %
. shunt intrapulmonaire : augmentation significative
- résistance vasculaire systémique : pas d'effet

Tolérance : NR

Conclusion de l'article.
La prostacycline inhalée induit une vasodilatation pulmonaire sélective comparable à celle induite par le NO. Les avantages de la prostacycline sont l'absence de réactions toxiques et la facilité d'administration.

Tableau XXXIII : Prostacycline nébulisée - Études cliniques (suite 2)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis - 1996 (11).		
Objectif Évaluer les effets de la prostacycline inhalée par nébulisationsur les échanges gazeux et les paramètres hémodynamiques ***Méthodologie*** Type d'étude : NR 12 patients ventilés - Groupe A : 6 sujets sans maladies pulmonaires préexistantes. - Groupe B : 6 sujets avec fibrose interstitielle pulmonaire chronique sous-jacente ***Schéma thérapeutique*** Prostacycline inhalée : - doses faibles, inférieures à 10 ng/kg/min (en moyenne 6,6 ng/kg/min) - doses fortes, supérieures à 10 ng/kg/min (en moyenne 33,6 ng/kg/min) administrées à l'aide d'un générateur d'aérosol pneumatique (Savac, Wetzlar, Allemagne) : MMAD : 2,7 µm ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Traitement des pneumonies communautaires acquises sévères ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** Paramètres hémodynamiques	***Résultats*** * Groupe A : Effets de faibles doses (en moyenne : 6,6 ng/kg/min) . Pression artérielle pulmonaire : diminution de 35 ± 1,5 à 31 ± 1,6 mmHg ($p < 0,05$) . PaO_2 / FiO_2 : augmentation de 100 ± 18 à 134 ± 18 ($p < 0,05$) . shunt intrapulmonaire : diminution de 36,9 ± 4,7 à 27,5 ± 4,5 % ($p < 0,05$ * Groupe B : - doses < 10 ng/kg/min : inefficace - doses moyennes de 33,6 ng/kg/min . Pression artérielle systémique : diminution de 38 ± 2,4 à 30,8 ± 2,1mmHg ($p < 0,05$) . PaO_2 / FiO_2 : diminution de 73,8 ± 6,6 à 65,5 ± 6,8 mmHg ($p < 0,05$) . shunt intrapulmonaire : augmentation non significative (de 44,7 ± 3 à 49,4 ± 5) Les paramètres hémodynamiques sont revenus à leur valeur de base en moins d'une heure dans les 2 groupes. ***Tolérance*** : NR ***Conclusion de l'article*** L'importance de la baisse de la pression artérielle pulmonaire est dépendante de la dose nébulisée ; ceci au prix d'une augmentation du shunt intrapulmonaire par diffusion de la prostacycline vers les territoires pulmonaires mal ventilés et au prix d'effets systémiques (hypotension artérielle).

Tableau XXXIII : Prostacycline nébulisée - Études cliniques (suite 3)

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Aerolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension - 1996 (6).		
Objectif Comparer les effets de la prostacycline en nébulisation et son analogue stable, l'iloprost, sur les paramètres hémodynamiques et les échanges gazeux vis à vis de l'oxygène nasal, du NO inhalé et de la prostacycline en IV ***Méthodologie*** Étude ouverte non contrôlée 6 patients ***Schéma thérapeutique*** Application de courte durée de : d'oxygène, - NO par voie inhalée, - prostacycline IV, - prostacycline ou d'iloprost nébulisés (générateur d'aérosol pneumatique pendant 15 min) MMAD : 2,9 µm Un des patients a eu une application de longue durée d'iloprost (100 µg/ j en 6 aérosols pendant 1 an) Dose totale de prostacycline nébulisée : 52 à 112 µg Dose totale d'iloprost inhalée : 9 à 21 µg ***Durée de l'étude*** NR	***Inclusion*** Traitement de l'hypertension pulmonaire - 4 patients avec une hypertension pulmonaire primitive - 2 patients avec une hypertension pulmonaire sévère associée à une calcinose, un syndrome de raynaud, un dysfonctionnement œsophagien, une sclérodactylie et une télangiectasie ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Pression artérielle pulmonaire - Résistances vasculaires pulmonaires - Débit cardiaque - Saturation veineuse en oxygène - Saturation artérielle en oxygène	***Résultats*** - Prostacycline inhalée . pression artérielle pulmonaire : diminution de 62,3 ± 4,1 à 50,8+/-5,5 mmHg . résistances vasculaires pulmonaires diminution de 1721 ± 253 à 1019 ± -203 dyne/s cm^{-5} . débit cardiaque augmentation de 2,75 ± 0,21 à 4,11 ± -0,54 l/min . saturation veineuse en oxygène augmentation de 51,1 ± 3,4 à 66,3 ± 4,1 % . saturation artérielle en oxygène augmentation de de 90,6 ± 2,7 à 93,8 ± 23 % . $p < 0,05$ pour tous ces paramètres La réponse s'est maintenue pendant 10 à 30 min après la fin de l'aéros Patient traité avec l'iloprost inhalée pendant 1 an : efficacité prolongée et amélioration clinique - Iloprost inhalée : même profil d'activité que la prostacycline mais vasodilatation pulmonaire de plus longue durée (60 à 120 min) - Prostacycline en IV . résistances vasculaires pulmonaires : diminution (mais la diminution de la pression artérielle systémique est plus significative) . pression artérielle pulmonaire : pas de diminution cliniquement significative - Oxygène et NO : effet svasodilatateurs moins puissants ***Tolérance*** NR ***Conclusion de l'article*** La nébulisation de la prostacycline ou de son analogue stable, l'iloprost, provoque une dilatation pulmonaire sélective, augmente le débit cardiaque, améliore l'oxygénation veineuse ou artérielle chez les patients atteints d'une hypertension pulmonaire sévère. Ceci pourrait représenter une nouvelle stratégie de traitement de cette pathologie.

Divers médicaments utilisés expérimentalement en nébulisation

1. Anticancéreux

1.1. Cisplatine

DCI	Cisplatine
Nom déposé	Cisplatine Dakota Pharm, Cisplatyl solution injectable
Laboratoire	DAKOTA PHARM, BELLON
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antinéoplasique cytostatique
ATC :	L01XA01
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Présentation

- ***Lyophilisat et solution pour usage parentéra***l

- ***Dosages*** : 10, 25, 50 et 100 mg

- ***Excipients*** :
Lyophilisat: NaCl, mannitol, eau pour préparations injectables
Solution injectable : NaCl, HCl qsp pH 3,5, eau pour préparations injectable
pH 3,5 à 6,2

Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Agent alkylant dérivé du platine inhibant la synthèse de l'ADN par formation de ponts intra et intercaténaires, il a une action sur un grand nombre de tumeurs solides.

Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Un équipe japonaise (1) a voulu montrer l'avantage de la voie d'administration inhalée dans le traitement des cancers laryngés par le cis-platine (9 patients).
Cette voie permet daugmenter la concentration du cis-platine dans les tissus tumoraux et écarter les effets indésirables systémiques

Le cis-platine administré en inhalation après chaque séance de radiothérapie

La réponse clinique de la tumeur a été favorable avec élimination des cellules cancéreuses viables (diagnostic histopathologique)

Il n'a pas été noté de résurgence des cancers au moment de la publication de l'article

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Nausées et vomissements quasiment constants (association systématique avec des antiémétisants), toxicités rénale et auditive dose-dépendantes avec effet cumulatif, myélodépression (leucopénie, thrombopénie, anémie) maximum entre J14 et J21 et réversible vers la 5-6ème semaine. Non alopéciant.

Voie inhalée : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Indications voie systémique
Traitement des cancers du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de la sphère ORL, des voies aéro-digestives supérieures, de l'œsophage, des bronches, de l'endométre, de l'anus, de la vessie et des cancers épidermoïdes.

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

Glucose 5 %, bicarbonate de sodium 5 %, NaCl 0,1 %, thiosulfate de sodium, bisulfites et métabisulfites, fluoro-uracile, mesna, aluminium.

CONCLUSION DU CNHIM

Cette voie d'administration du cis-platine en association avec la radiothérapie offre certainement une meilleure voie dans le traitement du cancer du larynx

BIBLIOGRAPHIE

1 - Okuyama S, Matsumoto K, Saijo S et al. . Reinforcing aerosol cisplatin for radiotherapy of laryngeal cancer. J Exp Med 1993 ; **169** (3) : 253-5.

1.2. 5-Fluorouracile

DCI	5 fluorouracile
Nom déposé	Fluorouracile Dakota®, Fluorouracile Roche®, Fluorouracile Teva solutions injectables
Laboratoire	Dakota Pharm, Roche, Teva Pharma
Classification	
Pharmacothérapeutique Thériaque :	Antinéoplasique cytostatique; antimétabolite
ATC :	L01BC02
Renseignements administratifs	Cf RCP des spécialités correspondantes
AMM	
Numéro UCP-UCD	
Remboursement Sécurité Sociale	
Agrément aux collectivités	
Réservé hôpitaux	oui
Liste	I

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

■ Présentation

- ***Solution pour perfusion***

- ***Dosages*** : 250, 500, 1000 et 5000 mg

- ***Excipients*** : eau ppi, hydroxyde de sodium qsp pH 8,6 à 9,4, HCl dilué (Teva)
pH 8,6 à 9,4

■ Conservation de la spécialité

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ Mécanisme d'action

Précurseur de la thymine, il a plusieurs effets antimétaboliques :
-liaison à la thymidilate-synthétase bloquant la méthylation de l'uracile en thymine = inhibition de la synthèse d'ADN et donc de la prolifération cellulaire
-Incorporation à la place de l'uracile dans les ARNs = erreurs de lecture de code génétique lors de la synthèse de protéines et d'enzymes et production de coenzymes inefficaces et de ribosomes immatures
-inhibition de l'uridine-phosphorylase

■ Pharmacocinétique : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

EFFETS INDÉSIRABLES

■ Rappel voie systémique

Stomatites (7 à 10 jours après la cure), diarrhées (réversibles 7 à 10 jours après la cure), nausées et vomissements immédiats, leucopénies et thrombopénies (nadir à J10), aménorrhées, azoospermies, photosensibilisations, hyperpigmentations de la peau et du trajet veineux, alopécie, rashs cutanés, urticaire, desquamation palmoplantaire, veinite, hémorragies digestives, toxicité cardiaque surtout à fortes doses.

■ Voie inhalée : pas d'informations spécifique

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ Utilisations

Indication voie systémique
Adénocarcinomes digestifs évolués, cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors de rechute, adénocarcinomes ovariens, cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et oesophagiennes.

■ Posologie : pas d'informations spécifiques

■ Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

■ Contre-indications : pas d'informations spécifiques

■ Mises en garde : pas d'informations spécifiques

■ Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

■ Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

■ Surdosage : pas d'informations spécifiques

■ Incompatibilités

Les préparations de 5 fluorouracile sont alcalines et posent des problèmes de compatibilité avec les médicaments ou préparations acides ou instables en pH alcalin: cytarabine, diazépam, doxorubicine, folinate de calcium, anthracycline.

CONCLUSION DU CNHIM

Certains auteurs (1) ont montré que les anticancéreux sont plus efficaces dans le traitements des cancers pulmonaires lorsqu'ils sont administrés par nébulisation et que le temps de rétention de ces agents anticancéreux était plus long dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux.

Les mêmes auteurs ont montré que le 5 fluorouracile est directement incorporé et métabolisé dans le tractus respiratoire, que ce soit chez l'Homme ou le chien. Ils ont également examiné l'effet antitumoral de cette thérapie chez 10 patients et ont observé une réponse antitumorale satisfaisante chez 60% d'entre eux.
L'ensemble des résultats obtenus leur ont permis de conclure que la haute activité antitumorale et l'absence d'effets indésirables était dû au fait que le temps de rétention des produits anticancéreux était supérieur dans les tissus tumoraux que dans les tissus normaux (confirmé par inhalation de traceurs isotopiques).

BIBLIOGRAPHIE

1 - Tatsumara T, Koyama S, Tsujimoto M, et al. Futher study of nebulisation chemotherapy, a new chemotherapic method in the treatment of lung carcinomas: fundamental and clinical. Brit J Cancer 1993 ; **68** (6) : 1146-9.

2. Antibiotiques

2.1. Streptomycine

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

La streptomycine, antibiotique de la famille des aminosides, est d'usage restreint en raison de son inactivité sur les germes intracellulaires.
Elle est surtout utilisée comme antituberculeux du fait de son activité sur Mycobacterium tuberculosis (résistance dans 8,7 % des cas) mais elle est aussi active contre *Yersinia pestis, Francisella tularensis, Brucella, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Kliebsiella, Shigella.*

Pharmacocinétique

Elle est faiblement résorbée par voie digestive et donc doit être administrée par voie intramusculaire.
Elle a une bonne diffusion pleurale, pulmonaire, rénale et biliaire. Administrée par voie parentérale, elle peut être responsable, au même titre que les autres aminosides, de l'apparition d'une toxicité cochléo-vestibulaire (supérieure à celle des autres aminosides) et d'une faible toxicité rénale.

ÉTUDES CLINIQUES

Quelques équipes médicales ont testé la streptomycine nébulisée, souvent en association avec l'isoniazide, dans le traitement des tuberculoses pulmonaires. Cette thérapie inhalée (utilisation d'un générateur d'aérosol ultrasonique) semble présenter un intérêt dans le traitement des tuberculoses intrathoraciques car cette voie d'administration permet d'obtenir des concentrations élevées au niveau des foyers tuberculeux (3).

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique
Cf RCP des spécialités correspondantes

Voie inhalée :

La streptomycine inhalée est généralement bien tolérée car il semble que les concentrations sériques sont inférieures à celles induisant l'apparition d'effets indésirables (1, 2).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations

Posologie : pas d'informations spécifiques

Mode d'administration : pas d'informations spécifiques

Contre-indications : pas d'informations spécifiques

Mises en garde : pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi : pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement : pas d'informations spécifiques

Surdosage : pas d'informations spécifiques

Incompatibilités : pas d'informations spécifiques

CONCLUSION DU CNHIM

en cours

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Rikimaru T. Evaluation of aerosol therapy of streptomycin for tracheobronchial tuberculosis. Kekkaku 1994 ; 69 (11) : 733-8.

2 - Rikimaru T, Tanaka Y, Higuchi E et al. Evaluation of aersosol therapy of streptomycin for tracheobronchial and pulmonary tuberculosis. Journal of the Japanese Assoc Infect Dis 1992 ; **66** (2) : 206-11.

3 - Semenova EV. Basis for the administration of streptomycin and isoniazid in ultrasonic aerosols in the treatment of intrathoracic tuberculosis. Antibiotiki 1977 ; **22** (5) : 496-71.

2.2. Polymyxine B

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

La polymyxine B est utilisée en thérapeutique sous forme de sulfate. Il s'agit d'une poudre blanche, cristalline très soluble dans l'eau et dont le pH en solution aqueuse peut varier de 5 à 7,5.

Cf RCP des spécialités injectables correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

La polymyxine B a une action bactéricide sur la plupart des bacilles gram négatif exceptés le *Proteus. Escherichia coli, Enterobacter, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Kliebsiella, Bordetella Pertussis, Salmonella, Shigella* sont des espèces sensibles à ce principe actif.

Pharmacocinétique

Du fait du volume de la molécule, la polymyxine B ne franchit pas la barrière intestinale et ne pénètre que difficilement les membranes tissulaires.

Elle n'est plus, aujourd'hui, utilisée qu'en association avec d'autres principes actifs dans le traitement des infections cutanées, ophtalmiques et des otites.

La polymyxine B était utilisée par voie parentérale dans le traitement d'un foyer infectieux profond ou comportant une phase septicémique à Pseudomonas aeruginosa mais d'autres antibiotiques lui ont été préférés.

ÉTUDES CLINIQUES

NR

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique : NR

Voie inhalée

L'apparition de détresse respiratoire aiguë (5), de bronchoconstriction et d'élévation des taux sériques d'hisatmine par dégranulation mastocytaire (3), de dyspnée, de flushs, de toux, de période d'inconscience (1) et de détérioration des fonctions pulmonaires (4) a été observée ; ainsi que l'émergence de micro-organismes résistants à la polymyxine B (2).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations
Traitement des infections à germes sensibles.

Posologie :
pas d'informations spécifiques

Mode d'administration :
pas d'informations spécifiques

Contre-indications :
pas d'informations spécifiques

Mises en garde :
pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi :
pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement :
pas d'informations spécifiques

Surdosage :
pas d'informations spécifiques

Incompatibilités

La polymyxine B est incompatible avec un grand nombre de substances anti-infectieuses (amphotéricine B, céphazoline, chloramphénicol, tétracycline) mais aussi avec les sels de magnésium, l'héparine sodique et la prednisolone.
Elle est rapidement inactivée par les acides et bases fortes.

CONCLUSION DU CNHIM

La polymyxine B a été utilisée par voie inhalée dans la prophylaxie des infections bronchiques à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose, la posologie moyenne utilisée étant de 2 ml de solution, contenant 1 à 10 mg/ml de polymyxine B, 6 à 8 fois par jour.
La revue de la littérature effectuée a permis de retrouver uniquement des références bibliographiques datant des années 70-80.
Très souvent, la nébulisation de polymyxine B était associée à une réponse défavorable et était très mal tolérée.

Le traitement prophylactique des infections au bacille pyocyanique par la polymyxine B chez les patients atteints de mucoviscidose n'est plus d'actualité. Elle a, aujourd'hui, été abandonné au profit d'une autre polymyxine : la polymyxine E ou colistine.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Dickie KJ, De Groot WJ. Ventilatory effects of aerosolized kanamycin and polymyxin. Chest 1973 ; **63** : 694-97.

2 - Feeley TW, Du Moulin GC, Hedley-Whyte J et al. Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. N Eng J Med 1975 ; **293** (10) : 471.

3 - Gorski P, Roznіecki J, Szmidt M et al. Pulmonary function and histaminemia after polymyxin B inhalation. Agents Actions 1981 ; **11** (1-2) : 74-5.

4 - Marschke G, Sarauw A. Danger of polymyxine B inhalation (letter). Ann Int Med 1971 ; **74** : 296-97.

5 - Wilson FE. Acute respiratory failure secondary to polymyxin-B inhalation. Chest 1981 ; **79** (2) : 237-9.

2.3. Bêtalactamines

La nébulisation de bêta-lactamines reste une voie d'administration peu courante. En effet, très peu de molécules ont montré un bénéfice clinique important par rapport au coût de ce mode d'administration.

Ceftazidime

La ceftazidime, céphalosporine de troisième génération, est très active contre le bacille pyocyanique et l'*Haemophilus influenzae* mais très faiblement active contre le Staphylococcus aureus.

La ceftazidime par voie inhalée est efficace dans le traitement des infections bronchiques à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose mais cette efficacité n'est pas supérieure à celle obtenue par l'association gentamicine + carbénicilline nébulisée (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Ceftazidime nébulisée - Études cliniques

Méthodologie	Inclusion-Exclusion/Évaluation	Résultats/Conclusion
Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicilline in older patients with cystic fibrosis infected with Pseudomonas aeruginosa - 1987 (3).		
Objectif Évaluer l'efficacité de la ceftazidime nébulisée et l'association gentamicine + carbénicilline nébulisée ***Méthodologie*** Étude randomisée, croisée contre *placebo* 18 patients (6 femmes et 12 hommes) âge : 13 à 41 ans ***Schéma thérapeutique*** - Groupe 1 = ceftazidime : 1 g - Groupe 2 = gentamicine 80 mg + carbénicilline 1 g - Groupe 3 : *placebo* =NaCl 3,5 % nébulisés 2 fois par jour, après une séance de physiothérapie, pendant chacun 4 mois L'ordre des traitements est randomisé Taille des particules: 3 à 4 µm ***Durée de l'étude*** : NR	***Inclusion*** Patients atteints de mucoviscidose infectés chroniquement par *Pseudomonas aeruginosa* sensible aux 3 antibiotiques utilisés ***Exclusion*** NR ***Évaluation*** - Débit expiratoire de pointe - FEV1 - FVC - Efficacité antibiotique - Poids des patients - Nombre d'admissions à l'hôpital	***Résultats*** 5 patients n'ont pas terminé l'étude ***Tolérance*** : NR - Débit expiratoire de pointe : . Groupe 1 : 299 l/min . Groupe 2 : 297 l/min . Groupe 3 : 278 l/min ($p < 0,02$ et $p < 0,05$ respectivement) - FEV1: . Groupe 1 : 1,7 l . Groupe 2 : 1,7 l . Groupe 3 : 1,48 l ($p < 0,02$ et $p < 0,01$ respectivement) - FVC . Groupe 2 > *placebo* ($p < 0,05$) . Groupe 1 = *placebo* - Efficacité antibiotique Groupe 1 = Groupe 2 - Poids des patients Groupe 1 et Groupe 2 : augmentation - Nombre d'admissions à l'hôpital : inférieure à celui de l'année précédent l'étude ($p < 0,05$) - Amélioration significative du score clinique et du FEV1 : 66 % des patients. ***Tolérance*** : NR
Conclusion de l'article Cette étude prospective montre que les bêta-lactamines par voie inhalée sont efficaces pour améliorer les fonctions pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose infectés par *P. aeruginosa*.		

- FEV1
- FVC NR

Céphaloridine

Une étude prospective (2), sur 2 ans, chez 47 patients atteints de mucoviscidose (stade léger à modéré) a été réalisée. Un groupe de patients a reçu de la cloxacilline par voie orale associée à de la céphaloridine par voie inhalée et l'autre groupe uniquement de la cloxacilline per os. Le portage d'*Haemophilus influenza*e était moins important dans le groupe traité par voie inhalée: 20 % contre 55 % dans le groupe traité uniquement par la cloxacilline per os.
En revanche, le portage de *Staphylococcus aureus, P. aeruginosa, P. cepacia* et d'autres bactéries était similaire dans les 2 groupes. De plus, aucune différence entre les 2 groupes n'a été observé en ce qui concerne l'incidence des infections du tractus respiratoire, les admissions à l'hôpital, les scores clinique et radiologique et les modifications des fonctions pulmonaires.

Pour ces auteurs, la céphaloridine est inactive et inutile dans la prévention des infections bronchiques à S. aureus et P. aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose.

Carbénicilline

Une étude (1) été menée chez 7 patients présentant une aggravation aiguë de leur mucoviscidose 500 mg/kg de carbénicilline IV et 500 mg 2 fois par jour de carbénicilline en aérosol.
Le groupe placebo, constitué de 20 malades a été, quant à lui, traité par de la carbénicilline IV uniquement. L'efficacité thérapeutique a été évaluée par l'état général des patients, la sévérité de la toux, la fréquence respiratoire des sujets endormis, la température, le gain de poids, les fonctions pulmonaires, les paramètres bactériologiques,... Quatre patients sur les 7 du groupe traité par carbénicilline IV et aérosol ainsi que 13 patients sur les 20 du groupe contrôle ont vu leur état clinique s'améliorer. Les auteurs ont conclu que l'association de carbénicilline nébulisée à la carbénicilline IV ne permettait pas d'obtenir une meilleure amélioration de l'état clinique comparé à la carbénicilline IV seule.

Amoxicilline

L'amoxicilline par voie inhalée a été essayée dans le traitement des bronchiectasies.
Une étude (4) a été réalisée chez 6 patients atteints de bronchiectasie. Ces patients, dont la production de sécrétions purulentes était continue, avait reçu de l'amoxicilline par voie orale.
Devant l'échec de cette thérapie, les auteurs ont administré par nébulisation de l'amoxicilline 500 mg 2 fois par jour. Le traitement a été bien toléré par tous les patients et aucun effet indésirable n'a été observé. Une réduction significative de la purulence et du volume des sécrétions a été observée de même qu'une augmentation du débit expiratoire de pointe. La réponse obtenue au cours de cette thérapie inhalée, alors que l'administration par voie orale du même principe actif avait échoué, suggère, d'après les auteurs, que les concentrations locales de l'antibiotique, obtenues au niveau des poumons de ces 6 patients, sont importantes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Huang NN, Hiller EJ, Macri CN et al. Carbenicillin in patients with cystic fibrosis: clinical pharmacology and therapeutic evaluation. J Ped 1971 ; **78** : 338-45.

2 - Nolan G, Moivor P, Levison H et al. . Antibiotic prophylaxis in cystic fibrosis: inhaled cephaloridine as an adjunct to oral cloxacillin. J Ped 1982 ; **101** (4) : 626-30.

3 - Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicilline in older patients with cystic fibrosis infected with Pseudomonas aeruginosa. Brit J Dis Chest 1987 ; **81** (3) : 272-9.

4 - Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. Clini Therap 1985 ; **7** (5) : 593-9.

3. Éthanol

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

- **Mécanisme d'action**
- **Pharmacocinétique** : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES (1, 2, 3, 4)

Les œdèmes pulmonaires aiguës sont souvent caractérisés par un accumulation de liquide clair, aqueux et contenant des protéines dans les alvéoles et les bronches. Lorsque de l'air passe dans ce liquide, il y a formation de mousse qui bouche les petites bronches et contribue à aggraver l'anoxie observée lors de cette pathologie. Généralement les traitements ne diminuent pas la quantité de mousse suffisamment efficacement et rapidement. L'éthanol a été proposé dans le traitement des OAP, en tant qu'agent surfactant, en remplacement du surfactant naturel.
Une étude réalisée (3) a montré que la concentration sérique en alcool était inférieure à 10 mg/100 ml, 30 minutes après l'aérosol.
Dans les diverses études réalisées, tous les patients ont montré une faible euphorie et une légère somnolence mais aucune modification dans la fréquence cardiaque ou dans la pression artérielle n'a été observée.

Dans les premières études réalisées, l'alcool 95 % vol était utilisé mais la concentration la plus communément utilisée est comprise entre 25 et 50 % vol, concentrations qui diminuent les risques d'irritation locale et maintiennent les concentration sériques en dessous du seuil de sobriété (1). Luisada et coll. sur une étude regroupant 14 patients réfractaires aux méthodes thérapeutiques standards ont montré une amélioration des signes cliniques de l'OAP (au niveau conscience, respiration, cyanose, auscultation...) pour 87 % d'entre eux et ceci sans apparition d'effets indésirables.

Les études concernant l'utilisation de l'éthanol en aérosol, faites notamment ne sont pas récentes mais montrent que cette thérapie pourrait être intéressante dans le traitement des OAP.

EFFETS INDÉSIRABLES

- **Rappel voie systémique**
Cf RCP des spécialités correspondantes
- **Voie inhalée** : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

- **Utilisations** : pas d'informations spécifiques
- **Posologie** : pas d'informations spécifiques
- **Mode d'administration** : pas d'informations spécifiques
- **Contre-indications** : pas d'informations spécifiques
- **Mises en garde** : pas d'informations spécifiques
- **Précautions d'emploi** : pas d'informations spécifiques
- **Grossesse et allaitement** : pas d'informations spécifiques
- **Surdosage** : pas d'informations spécifiques
- **Incompatibilités** : pas d'informations spécifiques

CONCLUSION DU CNHIM

Les études concernant l'utilisation de l'éthanol en aérosol, ne sont pas récentes mais montrent que cette thérapie pourrait être intéressante dans le traitement des OAP.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Egan DF. Fundamentals of Respiratory Therapy. Mosby, St Louis, Mo, 1977 ; 237-239.

2 - Ethanol aerosol therapy of acute pulmonary edema. Is there an indication for aerolized ethanol for the treatment of acute pulmonary edema? Micromedex 1974-1998 ; 97.

3 - Luisada AA, Goldmann MA, Weyl R. Alcohol vapor by inhalation in the treatment of acute pulmonary edema. Circulation 1952 ; **5** : 363-9.

4 - Miller WF. Aerosol therapy in acute and chronic respiratory disease. Arch Intern Med 1973 ; **131** : 148-55.

4. Insuline

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Cf RCP des spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ **Mécanisme d'action** :
pas de données spécifiques

■ **Pharmacocinétique** :
pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

La voie parentérale est une voie d'administration contraignante pouvant entraîner des érythèmes, des douleurs, des lipoatrophies ou des lipohypertrophies et donc de nombreuses alternatives ont été envisagées.

La déposition nasale ou pulmonaire, administrée par aérosol, pourrait être une voie d'avenir. La possibilité d'administration par spray nasal a été la plus étudiée contrairement à la nébulisation pour laquelle aucune étude au long cours n'a été rapportée.

Une des premières études a été menée (3) chez des patients diabétiques. Les auteurs ont noté d'importantes variations interindividuelles de la pharmacocinétique; les pics insuliniques survenant entre 15 et 60 minutes après la nébulisation de 3 UI/kg.
Ces résultats étaient obtenus avec un nébuliseur pneumatique (les nébuliseurs ultrasoniques dénaturent l'insuline) permettant d'obtenir des particules d'un MMAD de 2 µm.

Cette notion de variabilités interindividuelles a été reprise retrouvée par d'autres auteurs (2). Ils ont nébulisé une dose de 1 UI/kg (en 6 à 13 inhalations) d'insuline de porc à l'aide d'un nébuliseur pneumatique chez 6 patients non insulino-dépendants qui ont subi 12 heures de jeûne. Les particules avaient un MMAD de 1,12 µm.

Le dépôt au delà du pharynx était de 79% de la dose inhalée. L'absorption de l'insuline était maximale à la 40ème minute, avec d'importantes variations interindividuelles.

La dose inhalée parvenait à diminuer de 50 % (contre 13 % dans le groupe placebo) la glycémie en environ 2 heures. Aucun effet indésirable n'a été rapporté. Les auteurs en ont conclu que l'inhalation d'une dose de 1UI/kg était bien tolérée et pouvait efficacement normaliser les taux plasmatiques de glucose chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant.

Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle, chez 8 volontaires sains (1) a évalué les effets biologiques de l'insuline nébulisée, administrée en intrapulmonaire.

L'insuline ou le chlorure de sodium pour le groupe placebo ont été administrés par un nébuliseur pneumatique.

EFFETS INDÉSIRABLES

■ **Rappel voie systémique**
Cf RCP des spécialités correspondantes

■ **Voie inhalée** pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ **Utilisations** :
pas d'informations spécifiques

■ **Posologie** :
pas d'informations spécifiques

■ **Mode d'administration** :
pas d'informations spécifiques

■ **Contre-indications** :
pas d'informations spécifiques

■ **Mises en garde** :
pas d'informations spécifiques

■ **Précautions d'emploi** :
pas d'informations spécifiques

■ **Grossesse et allaitement** :
pas d'informations spécifiques

■ **Surdosage** :
pas d'informations spécifiques

■ **Incompatibilités :**
pas d'informations spécifiques

CONCLUSION DU CNHIM

L'insuline a été administrée à 3 doses différentes : 40-80 et 160 UI. L'insuline administrée par voie intrapulmonaire chez ces volontaires sains a induit une hypoglycémie significative sans effets secondaires.
Si des résultats similaires pouvaient être obtenus chez les sujets diabétiques, cette voie d'administration pourrait être celle du futur pour un certain groupe de patients.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Jendle JH, Karlberg BE. Intrapulmonary administration of insulin to healthy volunteers. J Int Med 1996 ; **240** (2) : 93-8.

2 - Laube BL, Georgopoulos A, Adams GK. Preliminary study of the efficacy of insulin aerosol delivered by oral inhalation in diabetic patients. JAMA 1993 ; **269** (16) : 2106-9.

3 - Wigley FW, Londono JH, Wood SH et al. Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery. Diabetes 1971 ; **20** (8) : 552-6.

5. Leucotriènes et les antagonistes des leucotriènes

L'acide arachidonique est oxydé par la 5-lipoxygénase en acide hydroperoxyde 5-hydroperoxyeicosatétraénoïque qui est converti en acide 5-hydroxyeicosatétraénoïque ou leucotriène A4. Ce leucotriène A4 peut être transformé en leucotriène B4 ou en leucotriène C4 lui même converti en leucotriène D4 ou E4 ou F4.

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

Pas spécialités correspondantes

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Mécanisme d'action

Comme les prostaglandines, les leucotriènes ont un rôle important dans les processus inflammatoire et allergique et sont impliqués dans la physiopathologie de l'asthme (1, 2). Le leucotriène B4 est un agent chimiotactique potentiel qui induit la migration des leucocytes. La substance impliquée dans l'anaphylaxie est un mélange de leucotriènes C4, D4, E4 qui sont tous des bronchoconstricteurs potentiels. Les connaissances croissantes du rôle des leucotriènes ont permis d'essayer d'utiliser les antagonistes ou les inhibiteurs des leucotriènes dans le traitement de l'asthme.

Le leucotriène E4 était également un agent bronchoconstricteur.

Les effets d'un antagoniste hautement spécifique des récepteurs du leucotriène D4, l'ICI 204.219, sur la bronchoconstriction induite par un allergène ont été évalués (6) dans un essai croisé randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. Cette étude a permis de suggérer que l' ICI 204.219 pouvait être un agent diminuant les effets pathologiques de la maladie asthmatique.
Cette notion a été confirmée (3) lors d'une étude croisée en double aveugle qui a permis de mettre en évidence l'efficacité du SK&F 104353-Z2, également antagoniste spécifique du leucotriène D4, dans le traitement des sujets asthmatiques.

Pharmacocinétique :
pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Des travaux (5) ont confirmé que le leucotriène D4 (LTD4) était un agent bronchoconstricteur chez les sujets sains mais aussi les sujets atteints d'une rhinite ou les sujets asthmatiques.
Chez tous les sujets étudiés, l'inhalation de concentrations croissantes de LDT4 produit une diminution parallèle des fonctions pulmonaires.
La réponse était maximale vers la 2-3ème minute et persistait pendant environ 30 minutes (pas de réponses tardives). Cependant, les sujets atteints d'une rhinite étaient 3 à 5 fois et les sujets asthmatiques 25 à 100 fois plus sensibles que les sujets sains à l'action du LTD4.
Tous les sujets de l'étude étaient 250 à 850 fois plus sensibles à l'action du LTD4 que de la méthacholine.

Les mêmes auteurs en 1986 (4) ont administré du LTD4 par nébulisation à 6 sujets sains pour mieux comprendre son rôle dans la physiopathologie de l'hyperréactivité des voies aériennes. Le pouvoir bronchoconstricteur du LTD4 était 280 à 590 fois plus important que celui de la méthacholine. Il ont montré la reproductibilité de la réponse des voies aériennes au LTD4, l'effet doses cumulatives et l'augmentation de la vitesse de réponse par le LTD4 des sujets sains à la méthacholine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Rappel voie systémique

Cf RCP des spécialités correspondantes

Voie inhalée : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Utilisations :
pas d'informations spécifiques

Posologie :
pas d'informations spécifiques

Mode d'administration :
pas d'informations spécifiques

Contre-indications :
pas d'informations spécifiques

Mises en garde :
pas d'informations spécifiques

Précautions d'emploi :
pas d'informations spécifiques

Grossesse et allaitement :
pas d'informations spécifiques

Surdosage :
pas d'informations spécifiques

Incompatibilités :

La stabilité du LTD4 en solution saline et le processus de nébulisation et de déposition de ce dernier a été étudiée. Pour être stable, la dégradation du LTD4 en solution saline peut être prévenue pas addition de tampon phosphate pH = 7,4. Si l'aérosol est généré par un générateur ultrasonique DeVibiss 35B, les particules formées ont un MMAD de 1,3 µm et donc se déposent jusque dans les territoires bronchiolo-alvéolaires.

CONCLUSION DU CNHIM

Le leucotriène D4 (LTD4) EST un agent bronchoconstricteur chez les sujets sains mais aussi les sujets atteints d'une rhinite ou les sujets asthmatiques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Bisgaard H, Poulsen L, Sondergaard I. Nebulization and selective deposition of LTD4 in human lung. Allergy 1987 ; **42** (5) : 336-42.

2 - Davidson AB, Lee TH, Scanlon PD et al. Bronchoconstrictor effects of leukotrien E4 in normal and asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1987 ; **135** (2) : 333-7.

3 - Joos GF, kips JC, Pauwels RA et al. The effect of aerosolized SK&F 104353-Z2 on the bronchoconstrictor effect of leukotrien D4 in asthmatics. Pulmonary Pharmacol 1991 ; **4** (1) : 37-42.

4 - Kern R, Smith LJ, Patterson R et al. Characterization of the airway response to inhaled leukotrien D4 in normal subjects. Am Rev Respir Dis 1986 ; **133** (6) : 1127-32.

5 - Smith LJ, Greenberger PA, Patterson Ret al. The effect of inhaled leukotrien D4 in humans. Am Rev Respir Dis 1985 ; **131** (3) : 368-72.

6 - Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW et al. Effect of cysteinyl-leukotrien receptor antagonist ICI 204-219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. Lancet 1991 ; **337** (8743) : 690-4.

6. Nicotine

La fumée de cigarette est un aérosol contenant des particules de nicotine d'un diamètre aérodynamique médian de 0,5 µm qui permet une déposition dans le poumon profond et une absorption sanguine très rapide (aussi rapide qu'une injection intraveineuse).

La nicotine sous forme de dispositifs transdermiques, de gomme à mâcher ou de pastilles est utilisée dans le traitement de la dépendance à la nicotine lors du sevrage tabagique.

Ces modes d'administration entraînent des effets indésirables en cas de consommation abusive (nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, vertiges, sudations, tremblements, palpitations, troubles de la vision et de l'audition, faiblesses musculaires, confusions mentales, convulsions, vasoconstrictions artérielles, pertes de connaissance, difficultés respiratoires) et ont l'inconvénient de ne pas reproduire le pic sérique de nicotine ce que pourrait permettre la voie inhalée.

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

pas de données spécifiques

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

■ **Mécanisme d'action** pas de données spécifiques

■ **Pharmacocinétique** : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Lors d'une étude (2), 16 fumeurs ont reçu 5 mg de nicotine nébulisés pendant 5 minutes sur 3 jours consécutifs afin de déterminer si ce mode de délivrance produisait des taux plasmatiques de nicotine identiques à ceux obtenus en fumant une cigarette.

Chez 9 patients sur 16, la nébulisation de nicotine a produit des pics sériques analogues à ceux obtenus en fumant une cigarette.

Les 7 autres sujets sont sortis de l'étude car ils présentaient des réactions indésirables désagréables (toux due aux effets irritants de l'aérosol sur les voies aériennes supérieures) indépendantes des taux sanguins de nicotine.
L'aérosol de nicotine d'un diamètre d'environ 4 µm provoque des phénomènes de toux probablement liés à un dépôt important dans les voies aériennes supérieures (3).

D'autres auteurs ont développé un aérosol présentant les qualités de la fumée de cigarette avec seulement 3% de goudron et de nicotine et sans monoxyde de carbone. Un générateur d'aérosol ultrasonique génère cet aérosol qui ressemble visuellement à la fumée de cigarette mais dont les particules ont un MMAD supérieur (3,5 µm contre 0,5µm). Cet aérosol réduit le désir de cigarettes et les auteurs ont conclu qu'il pouvait représenter une nouvelle méthode pour arrêter de fumer.

Il a été montré (4) sur un modèle canin, que l'absorption quantitative bronchique était identique à celle obtenue lors d'une administration intraveineuse mais plus lente et inférieure à l'absorption trachéale.

EFFETS INDÉSIRABLES

■ **Rappel voie systémique**

Cf RCP des spécialités correspondantes

■ **Voie inhalée** : pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

■ **Utilisations** :
pas d'informations spécifiques

■ **Posologie** :
pas d'informations spécifiques

■ **Mode d'administration** :
pas d'informations spécifiques

■ **Contre-indications** :
pas d'informations spécifiques

■ **Mises en garde** :
pas d'informations spécifiques

■ **Précautions d'emploi** :
pas d'informations spécifiques

■ **Grossesse et allaitement** :
pas d'informations spécifiques

■ **Surdosage** :
pas d'informations spécifiques

■ **Incompatibilités** :
pas d'informations spécifiques

CONCLUSION DU CNHIM

L'absorption de nicotine par nébulisation réduirait le désir de fumer (1).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 Behm FM, Levin ED, Lee YK et al. Low-nicotine regenerated smoke aerosol reduces desire for cigarettes. J Substance Abuse 1990 ; **2** (2) : 237-47.

2 - Burch SG, Erbland ML, Gann LP et al. Plasma nicotine levels after inhalation of aerosolized nicotine. Am Rev Respir Dis 1989 ; **140** (4) : 955-7.

3 - Burch SG, Gann LP, Olsen KM et al. Effect of aerosol particle size on nicotine absorption and side effects produced by nicotine aerosol. Am Rev Respir Dis 1989 ; 139: A339.

4 - Hermann DR, Olsen KM, Hiller FC. Nicotine absorption after pulmonary instillation. J Pharm Sci 1992 ; **81** (11) : 1055-8.

7. Uridine triphosphate

L'altération de la clairance mucociliaire des sécrétions respiratoires contribue à la physiopathologie de nombreuses maladies des voies aériennes incluant la mucoviscidose, l'asthme et les bronchites chroniques. La mucoviscidose est caractérisée par un transport anormal des électrolytes dans l'épithélium respiratoire induisant la formation de sécrétions visqueuses difficiles à fluidifier.

Les nucléotides triphosphatés extracellulaires tels que l'adénosine 5'-triphosphate [ATP] et l'uridine 5'-triphosphate [UTP] activent de nombreux éléments de l'escalier mucociliaire. Ceci suggère qu'ils pourraient être des agents thérapeutiques potentiels de la mucoviscidose, des bronchites et de l'asthme. En effet, l'UTP a été rapporté comme étant efficace dans la stimulation des sécrétions des ions chlorures par l'épithélium des voies respiratoires. La correction des anomalies de transport des électrolytes chez les patients atteints de mucoviscidose pourrait réduire la viscosité des sécrétions respiratoires dans les stades précoces de la maladie.

RENSEIGNEMENTS GALÉNIQUES

pas de données spécifiques

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

- **Mécanisme d'action** pas de données spécifiques
- **Pharmacocinétique** : pas de données spécifiques

ÉTUDES CLINIQUES

Lors d'une étude (1) l'UTP a été administré par nébulisation en association avec l'amiloride. L'UTP associé à l'amiloride, a amélioré la clairance des sécrétions pulmonaires des patients atteints de mucoviscidose.
Dans une deuxième étude (2), les auteurs ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'inhalation de l'UTP seul ou en association avec l'amiloride chez des sujets sains. Ils ont conclu que l'UTP qu'il soit nébulisé seul ou en association avec l'amiloride augmentait la clairance mucociliaire sans apparition d'effet secondaire chez les sujets sains.

L'UTP pourrait être un potentiel agent thérapeutique augmentant les clairances mucociliaires des voies aériennes dans les maladies caractérisées par une rétention des sécrétions respiratoires.

EFFETS INDÉSIRABLES

pas d'informations spécifiques

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

- **Utilisations** : pas d'informations spécifiques
- **Posologie** : pas d'informations spécifiques
- **Mode d'administration** : pas d'informations spécifiques
- **Contre-indications** : pas d'informations spécifiques
- **Mises en garde** : pas d'informations spécifiques
- **Précautions d'emploi** : pas d'informations spécifiques
- **Grossesse et allaitement** : pas d'informations spécifiques
- **Surdosage** : pas d'informations spécifiques
- **Incompatibilités** : pas d'informations spécifiques

CONCLUSION CNHIM

L'uridine triphosphate pourrait être un agent thérapeutiquespotentiel de la mucoviscidose, des bronchites et de l'asthme.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - Bennet WD, Olivier KN, Zeman KL et al. Effects of uridine 5'-triphosphate plus amiloride on mucociliary clearance in adult cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; **153** (6 Pt 1) : 1796-801.

2 - Olivier KN, Bennet WD, Hohneker KW et al. Acute safety and effects on mucociliary clearance of aerosolized uridine 5'-triphosphate +/- amiloride in normal human adults. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; **154** (1) : 217-23.

QUATRIÈME PARTIE : EN PRATIQUE

1. ASPECTS PRATIQUES

2. ASPECTS ADMINISTRATIFS, REGLEMENTAIRES ET COUT DE LA PRESCRIPTION

1. ASPECTS PRATIQUES

SERVICE D'ASSISTANCE RESPIRATOIRE À DOMICILE (SARD)

■ Généralités

L'ensemble du matériel nécessaire à une thérapie par nébulisation peut être fourni par des prestataires privés ou par des associations à but non lucratif. Seules ces dernières sont étudiées ici.

Les SARD (Services d'Assistance Respiratoire à Domicile), associations à but non lucratif régies par la loi de 1901, sont regroupées au sein de l'ANTADIR (Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisant Respiratoire). Ce sont des médecins hospitaliers qui sont à l'origine de ces associations afin de résoudre le problème du manque de capacités d'accueil des hôpitaux de jour, et celui posé par la contrainte de déplacements quotidiens pour le patient et son entourage.

C'est en 1981 que le Ministère de la Santé et les Caisses Nationales d'Assurance Maladie décident de créer l'ANTADIR.

Les missions de l'ANTADIR sont actuellement les suivantes :

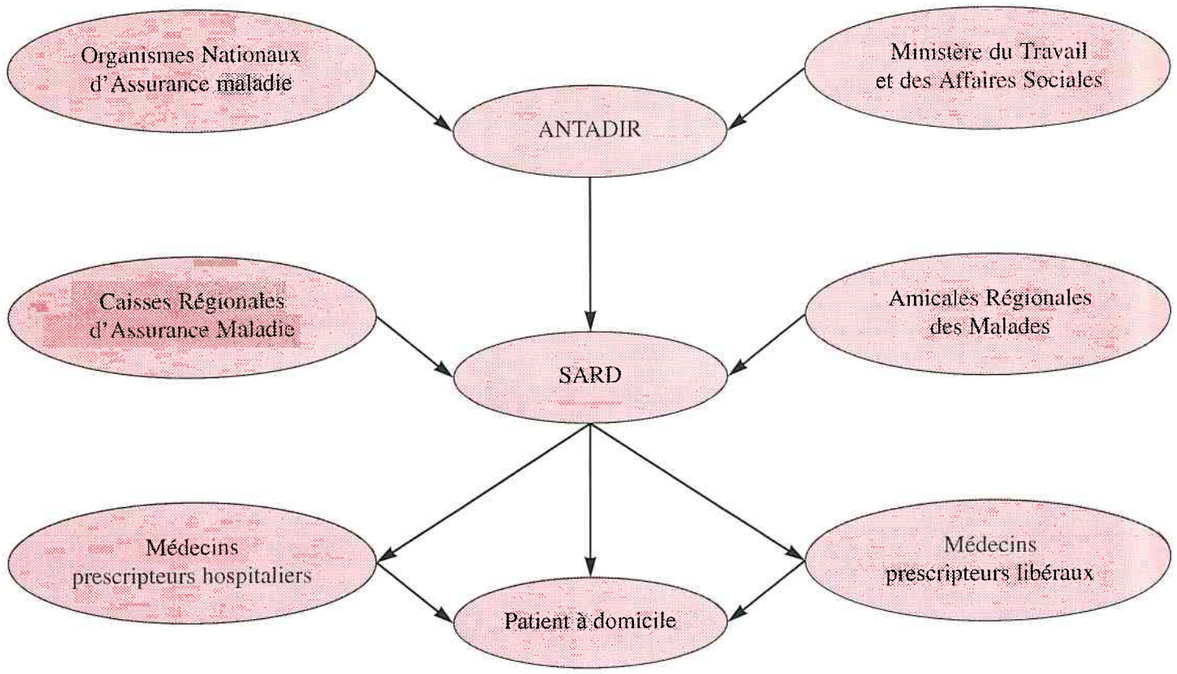
- assurer la coordination du traitement à domicile de l'insuffisant respiratoire chronique grave.

- organiser pour l'ensemble des SARD une centrale de référencement pour l'achat des matériels d'assistance respiratoire et gérer, au plan national, le parc des équipements lourds,

- assurer la coordination nationale de la pharmacovigilance et de la matériovigilance et mettre en place un observatoire du matériel,

- réaliser les études médico-techniques, économiques et sociales nécessaires à l'évaluation et à l'évolution du traitement à domicile de l'insuffisant respiratoire chronique grave,

LE RESEAU ANTADIR / SARD



- analyser et diffuser auprès des différents acteurs (corps médical et paramédical, administration, Sécurité Sociale, fabricants de matériel médical, patients) les informations sur l'insuffisance respiratoire chronique grave (IRCG),

- participer à l'éducation des patients en éditant des guides concernant l'utilisation de l'appareillage, la compréhension de la réglementation sociale, les déplacements et leurs contraintes,

- élaborer et mettre en œuvre des programmes de formation destinés aux personnels des SARD (techniciens, paramédicaux, pharmaciens,...).

Depuis 1984, l'évolution de la population traitée est régulièrement croissante : elle est passée de 5 712 patients en 1984 à 49049 en 1998.
La proportion des IRCG pris en charge par le réseau ANTADIR est estimé à environ 65%.

Il y a encore peu de temps le secteur commercial facturait ses prestations en une base hebdomadaire par application du Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires (TIPS) selon les schémas thérapeutiques appliqués alors que le secteur associatif applique un prix de journée négocié à l'échelon régional en fonction d'un budget prévisionnel. Ce prix de journée variait en fonction du schéma thérapeutique, allant environ de 20 à 300 francs/jour pour les patients trachéotomisés, ventilés nécessitant de l'oxygène liquide. Depuis le 1er janvier 1999, ces associations, comme le secteur privé, sont assujetties au TIPS et donc soumises à la TVA.

■ Structure de l'ANTADIR

Actuellement l'ANTADIR fédère un réseau de 33 SARD répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain et dans les départements et territoires d'Outre-Mer. Un 34ème SARD est en cours de création en Polynésie. Le plus petit d'entre eux, situé en Nouvelle Calédonie, prend en charge une centaine de patients alors que le plus important, situé en Ile de France, prend en charge plus de 4500 malades.

Les 33 SARD interviennent parallèlement à un secteur commercial qui est composé, soit de sociétés avec un réseau national, soit de distributeurs individuels à sphère d'intervention plus limitée.

■ Moyens de l'ANTADIR

Pour remplir ces missions, l'ANTADIR dispose d'une Commission Médico-Technique et Sociale, d'une Commission Nationale des Directeurs et Gestionnaires des Associations Régionales, d'une Commission Nationale de Coordination des Achats et d'une Commission de l'Information.

Ces commission sont composées de personnels salariés et de personnels participant à l'activité des différentes Associations Régionales (médecins, techniciens, paramédicaux, gestionnaires,...).

Les SARD disposent de plusieurs types de moyens :

- des moyens humains: techniciens, infirmières, assistantes sociales, pharmaciens, kinésithérapeutes, médecins et personnels administratifs et de direction.

- des moyens matériels: l'ANTADIR et les SARD gèrent un parc de plus de 100 000 dispositifs médicaux non consommables dont 60 000 équipements dits lourds.

L'ANTADIR a une connaissance extrêmement précise des patients qu'elle prend en charge grâce à divers outils parmi lesquels :

- l'*observatoire national des patients* (dont sont issus des observatoires régionaux) qui recense des données épidémiologiques, diagnostiques, cliniques et évolutives, depuis 1983, concernant la totalité des patients de 25 des 33 SARD (environ 80% de la population prise en charge),

- *le rapport annuel de l'évolution de l'activité et des dépenses* qui fournit des données sur l'ensemble des patients traités depuis 1984.

■ Missions de l'ANTADIR

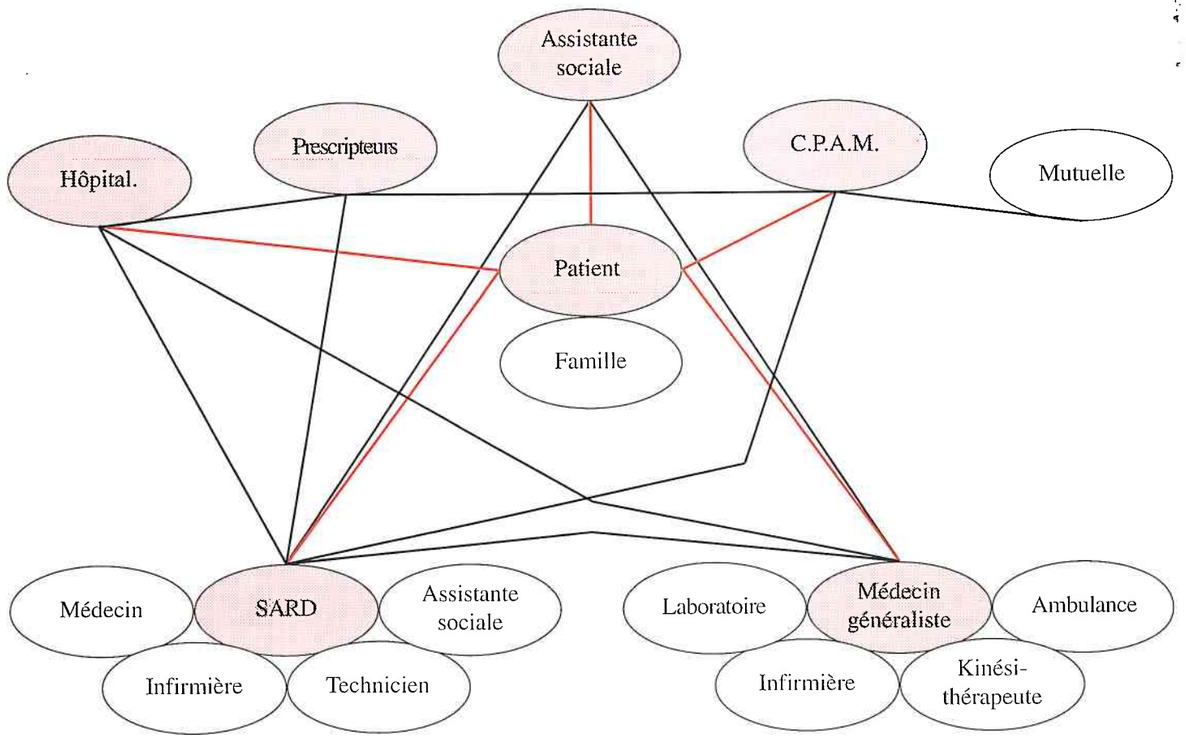
La mission des SARD consiste exclusivement à faciliter le retour et le maintien à domicile des IRCG en étroite collaboration avec le prescripteur (le plus souvent réanimateur ou pneumologue, libéral ou hospitalier) et l'ensemble des acteurs intervenant au domicile (médecin généraliste, infirmière, kinésithérapeute,...)

Les prestations assurées par les SARD sont :

- une fonction sociale qui concerne l'évaluation des conditions de vie et d'environnement du patient (logement - présence familiale – niveau de ressources) dans lesquelles le traitement pourra être administré et l'assistance du patient à la mise en œuvre des différentes mesures sociales prévues dans la réglementation en vigueur.

- Une fonction pédagogique qui permet de former le malade, si possible avant son retour au domicile et son entourage à l'utilisation adéquate de son appareillage et aux contraintes spécifiques de la thérapeutique.

- Une fonction technique qui consiste:
- à fournir et à installer l'appareillage à domicile en fonction de la prescription et de la source d'oxygène utilisée (ventilateur, concentrateur d'oxygène, oxygène gazeux ou liquide, nébuliseur,...);



Place des SARD dans le traitement de l'insuffisance respiratoire chronique grave

- à livrer régulièrement les produits consommables(lunettes à oxygène, filtres,…)
- à assurer la maintenance de l'appareillage par des visites régulières d'entretien et de dépannages rapides en cas d'incidents techniques (prestation assurée 24H24, 7J/7);
- à désappareiller les patients lorsque celui-ci devient inutile, en cas de non observance du traitement ou de décès.

` Une fonction médico-technique qui nécessite la vérification de l'utilisation adéquate de l'appareillage et de l'observance du traitement par rapport à la prescription du spécialiste.
- Une fonction administrative et financière qui concerne le patient lui-même (remboursement des frais d'électricité et éventuellement de téléphone) ainsi que la facturation des prestations aux organismes sociaux. Les SARD évitent une avance de frais de la part du patient, à condition que celui-ci bénéficie de l'exonération du ticket modérateur au titre d'affection de longue durée. Pour être pris à 100%, il faut au préalable faire auprès de la Sécurité Sociale une "Demande d'entente préalable pour un traitement d'assistance respiratoire de longue durée à domicile" (cf document ci-joint). La prescription initiale est de 3 mois puis 9 mois; ensuite le renouvellement se fait tous les ans.
- Une fonction de coordination des déplacements et d'organisation de séjours vacances qui permettent une autonomie socio-familiale aux patients grâce à la mise en œuvre de procédures d'échanges inter - associations régionales.

RÔLE DU KINESITHERAPEUTE

Le rôle des kinésithérapeutes au sein d'un service de pneumologie est très diversifié. Ils interviennent à différents niveaux et sur différentes pathologies et leur rôle au niveau de l'aérosolthérapie par nébulisation est très important.

Mise en place de l'aérosol

Le type de nébulisation est choisi en fonction de l'observance et des possibilités du patient. Pour un patient autonome un embout buccal est choisi alors que pour un patient moins compliant et plus âgé, un masque bucco-nasal est utilisé. Les masques bucco-nasaux sont préféré car ils entraînent moins de déperdition et de diffusion dans la pièce.

L'éducation des patients

Il est très important de prendre le temps d'expliquer aux patients comment utiliser un aérosol.
Il faut lui apprendre à inspirer profondément et lentement par la bouche.

Les patients sont également éduqués à leur retour à domicile, à la surveillance de leur DEP et à l'utilisation du type d'aérosol employé à domicile (générateur pneumatique ou ultrasonique). Une cassette vidéo leur est projetée pour leur expliquer comment utiliser les générateurs d'aérosol, comment nettoyer ces derniers et comment respirer pour que l'efficacité du traitement soit optimale.

Surveillance du patient

Les paramètres surveillés sont : la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et le débit expiratoire de pointe (DEP). Chez les patients asthmatiques, il faut surveiller le DEP avant et 15 minutes après l'aérosol pour évaluer l'efficacité des bronchodilatateurs.

Lutte contre l'encombrement, l'infection et l'inflammation

Une séance de kinésithérapie est réalisée avant et/ou après la séance d'aérosol en fonction du produit nébulisé. La nébulisation de certains produits comme le PULMOZYME® est vouée à l'échec si les voies aériennes sont, ou restent obstruées.
Il est indispensable pour espérer une action des bronchodilatateurs que ceux-ci arrivent sur le lieu du bronchospasme et tout encombrement limitera leur arrivée sur les sites souhaités.
Les aérosols d'antibiotiques, d'antiviraux ou d'anti-inflammatoires sont pour les mêmes raisons précédés d'une kinésithérapie de désencombrement. Cependant, 15 à 30 minutes après la nébulisation de bronchodilatateurs et 1 heure environ après la nébulisation de PULMOZYME®, une nouvelle séance de kinésithérapie doit être réalisée pour augmenter l'efficacité du traitement.

Le kinésithérapeute peut aussi renseigner sur la couleur, l'importance et la qualité des phases séreuses et muqueuses de l'expectoration. La présence de certains germes tels que les mycobactéries et les aspergillus se caractérise par des secrétions solides alors que d'autres germes, tels que les anaérobies qui se développent rarement dans les voies respiratoires, ont des odeurs putrides.

Le kinésithérapeute peut aussi pratiquer un prélèvement de crachats pour analyses (culture et antibiogramme).

NETTOYAGE DU PETIT MATERIEL

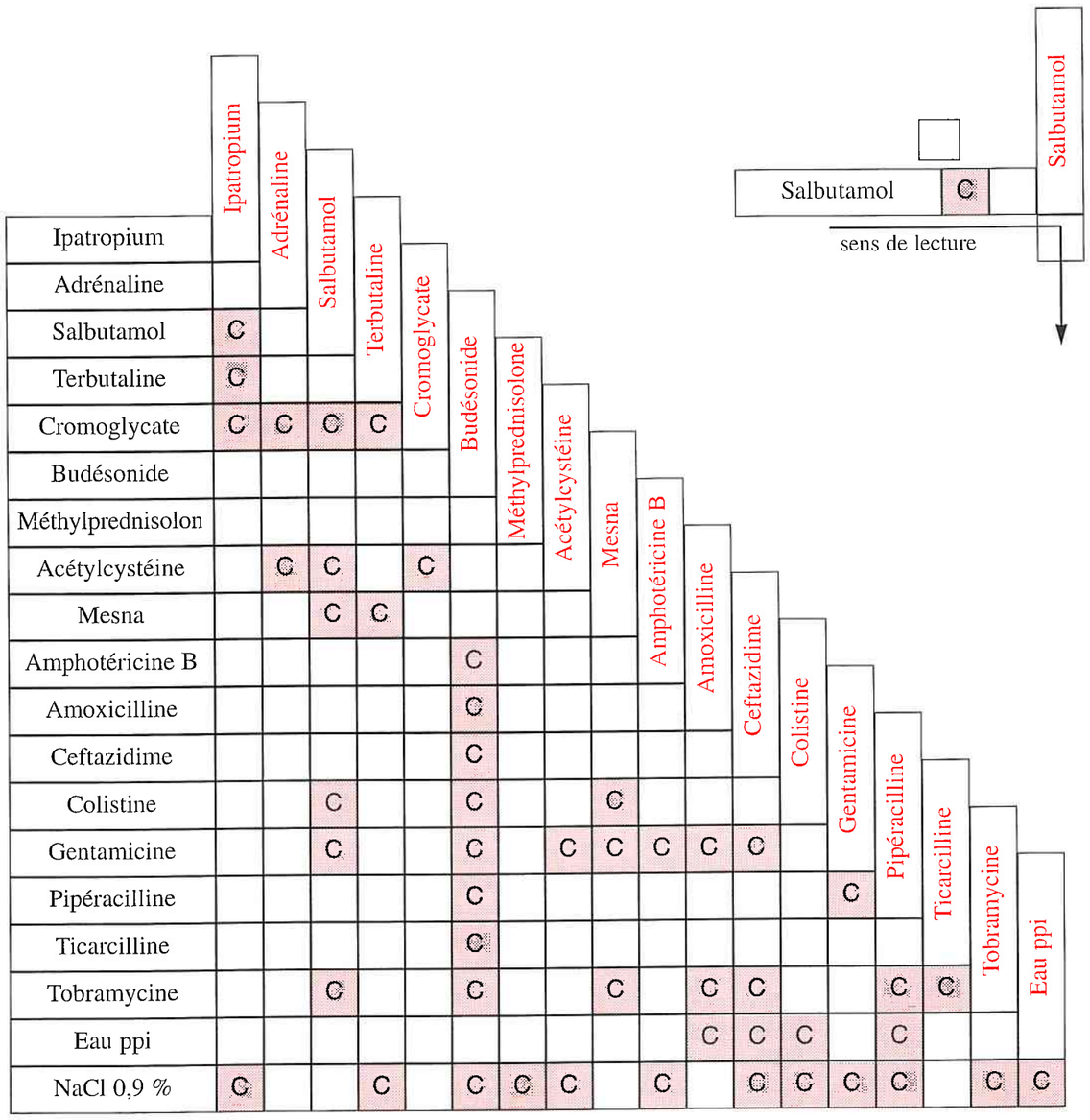
La plupart des modèles de nébuliseurs sont dits à usage unique. Cependant, certaines cuves sont réutilisables. Le nébuliseur peut être alors stérilisable ou nettoyable et utilisé pour un seul malade. Dans ce dernier cas, l'entretien doit être effectué minutieusement après chaque séance de nébulisation afin de retirer toute trace de médicaments et éviter la prolifération de germes.
Le circuit doit être entièrement démonté puis après lavage des mains, le récipient, ainsi que le masque ou l'embout buccal sont tout d'abord rincés à l'eau chaude puis nettoyés à l'aide d'un goupillon et d'un détergent (liquide vaisselle ou savon liquide).
Ensuite ils sont à nouveau rincés abondamment à l'eau chaude.
Le séchage est effectué avec un linge propre et non pelucheux. Il est recommandé également d'utiliser un sèche-cheveux. L'opération étant ainsi plus rapide et plus efficace, diminue d'autant le risque de contamination.
Chez certains patients plus particulièrement sensibles aux infections, une désinfection du matériel plus importante est parfois utile. Une fois par semaine, l'ensemble du circuit est immergé dans une solution désinfectante, en respectant les dilutions et le temps de trempage. Il faut ensuite rincer puis sécher. L'ensemble du circuit est ensuite conservé dans un linge propre et sec à l'abri de l'humidité, et sera remonté juste avant la prochaine séance d'aérosol.

Remarque : à l'officine, la désinfection du matériel de location est obligatoire ; on vaporise sur l'appareil nettoyé, au retour de la location, un désinfectant bactéricide-virucide.

Compatibilités des différents médicaments nébulisés

Plusieurs médicaments peuvent parfois être mélangés dans la même cuve de nébulisation; le but étant alors de diminuer le temps de nébulisation et d'accroître l'observance.
Un risque de précipitation, d'inactivation ou de modifications des caractéristiques de l'aérosol formé (dues au principe actif lui-même ou aux conservateurs) existe pour des mélanges qui n'ont pas fait l'objet de stabilité et de compatibilités.
Ceci peut conduire à l'inefficacité du traitement et éventuellement à une toxicité. La mise d'un seul médicament dans la cuve de nébulisation est donc la règle sauf si on utilise des mélanges qui ont fait l'objet d'études de stabilité.

Schéma : Exemples de compatibilités de substances actives dans un même nébulisat



C : compatible

(extrait du Bulletin d'information du médicament et de pharmacovigilance, Patrick Zamparutti ; n°70 Mars – Avril 1997 (Roberts G et al. Aust J Hosp Pharm 1993; 23: 35-7 / Savoie I. Québec Pharmacie 1992; 39: 410 / Johnson C. AJHP 1989; 46: 1845-55 / Harriman A et al. Pharm Pract 1996 ; 6: 347-8 / Laboratoires UCB Pharma, communication personnelle / Laboratoires Glaxo, communication personnelle / Laboratoires Astra, communication personnelle / Barnhart E. Physicians' Desk Reference 43ème Ed. pp. 720-24.)

2. ASPECTS ADMINISTRATIFS, RÉGLEMENTAIRES ET COÛT DE LA PRESCRIPTION

L'aérosolthérapie par nébulisation va nécessiter des médicaments spécialisés et des fournitures pharmaceutiques autres que les médicaments (générateurs d'aérosols et consommables).

MÉDICAMENT

Réglementairement, l'aérosolthérapie par nébulisation ne peut être conduite qu'avec un médicament ayant une AMM pour cette voie d'administration.

GÉNÉRATEURS D'AÉROSOLS

■ Généralités

Les générateurs d'aérosols font partie des " appareils et matériels de traitements " figurant au chapitre 1er du Titre I du " Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires " (TIPS) et sont remboursés aux assurés sociaux conformément aux dispositions de l'Article L 162-13.
Ce chapitre comprend des matériels regroupés en 3 catégories selon leur mode d'acquisition : matériels et appareils prévus à l'achat, matériels et appareils prévus à la location ou à l'achat, matériels et appareils prévus à la location.

Les appareils générateurs d'aérosols sont inscrits dans les matériels et appareils prévus à la location. Seuls les appareils homologués peuvent être pris en charge. L'homologation est donnée pour une durée maximale de 5 ans (arrêté du 23 février 1993) et peut faire l'objet d'un renouvellement au-delà. Depuis le 14 juin 1998, les homologations ne sont plus valides et sont remplacées par un marquage CE qui nécessite un contrôle qualité dans toute la chaîne de fabrication.

■ Conditions de remboursement

Les appareils générateurs d'aérosols doivent être prescrits sur ordonnance médicale y compris lorsqu'il s'agit de renouvellement.

Le remboursement est subordonné à l'entente préalable de l'organisme de prise en charge sur avis du Contrôle Médical. Le fournisseur doit obligatoirement mentionner sur la facture : la marque de l'appareil, son numéro de marquage CE, le numéro de référence du TIPS.

■ Tarifs de location

Les tarifs de location toutes taxes comprises (TTC) figurent au J.O. du 8 Mai et du 6 Septembre 1992.

Les principales caractéristiques des appareils donnant lieu à des tarifs de remboursement différents, sont portées sur l'annexe I.

Il existe un tarif pour la location (et l'entretien) de générateur d'aérosols qui est livré neuf ou décontaminé chez le patient.

Le tarif pour certains appareils diffère selon la durée (moins de quatre semaines ou plus de quatre semaines).

En cas de location de longue durée, le tarif diminue à la soixante-cinquième semaine.

Il existe un tarif pour les appareils spécifiques ORL, pour les appareils ayant un volume de plus de 250 cm^3.

Il existe également un prix pour les générateurs d'aérosols ultrasoniques avec réchauffeur.

Pour les appareils manosoniques destinés au traitement des affections tubotympaniques, la prise en charge est accordée après avis d'un médecin spécialiste en pédiatrie ou ORL.

■ Les modalités de la prise en charge du traitement à domicile par aérosol de pentamidine

Dans le cadre de la prophylaxie de la pneumopathie à *Pneumocystis carinii* chez les malades porteurs du VIH , des modalités ont été précisées par la lettre ministérielle du 27 mars 1991.

Le traitement préventif de la pneumocystose, de courte durée discontinue (une séance de vingt minutes par mois) mais qui est prescrit pour une longue durée, ne correspond pas aux modalités de prise en charge de la location des appareils générateurs d'aérosols telles qu'elles sont prévues au TIPS.

Il est donc convenu que la prise en charge de la location s'effectue sur la base des tarifs prévus pour les traitements de longue durée soit :

- les 64 premières semaines de location : 3O,OO F par semaine,

- à partir de la 65ème semaine : 18, OO F par semaine,

étant entendu que le malade conserve le générateur d'aérosols à son domicile.

L'accord du service Médical n'est requis qu'au commencement du traitement (et non pas toutes les 4 semaines comme pour le forfait de courte durée).

En Ile-de-France et dans certaines régions, la prise en charge de ce traitement peut se faire sous la forme de 43O,37 F inscrit à l'avenant tarifaire de la convention signée entre les 3 régimes d'Assurance Maladie et certaines associations. La prestation comprend également la fourniture du médicament, du consommable, la location du matériel et une assistance paramédicale durant toute la séance.

Livraison à domicile

Tous les générateurs d'aérosols peuvent être livrés à domicile. Il est alors appliqué un forfait unique de livraison de 116,00 F qui porte obligation de transport, de mise en place, d'instruction d'utilisation, de reprise du matériel au domicile du patient. Dans ce forfait, sont également inclus les frais de constitution de dossier et la décontamination du matériel loué pour assurer une garantie d'hygiène maximale (Article 4 de l'arrêté du 5/12/85).

L'appareil loué restant propriété du fournisseur, celui-ci prend à sa charge la surveillance ,la maintenance et les réparations qui s'imposent pendant toute la durée de la location. Il garantit le remplacement de l'appareil défaillant sans supplément de frais, quels qu'ils soient, par un appareil ayant les mêmes capacités thérapeutiques. Tous les déplacements restent à sa charge.

Taux de remboursement
Le taux de remboursement des médicaments varie de 35 à 100% comme le précise le tableau 1.

Le forfait de séance des associations est pris en charge à 100 % puisque les malades séropositifs à VIH concernés ($T4 < 2OO/mm^3$) entrent dans les critères de mise en longue maladie édictés par le haut Comité Médical de la Sécurité Sociale. Depuis le Décret 93-676 du 27 mars 1993 la liste des affections de longue durée a été modifiée. Toute personne reconnue séropositive bénéficie désormais des dispositions prévues pour l'affection de longue durée, même si son état est asymptomatique.

Tiers payant
Le tiers payant peut être effectué sur le matériel d'aérosolthérapie par nébulisation depuis la parution au journal Officiel le 2 avril 1992 d'une convention-type entre les Caisses d'Assurance Maladie et les fournisseurs de matériels inscrits au Titre I du TIPS. Une convention régionale en Ile-de-France a été signée le 15 octobre 1992. Il est possible d'obtenir la liste des fournisseurs adhérents à cette convention via le Minitel en composant le 3614 code CRAMIF. De telles conventions ont également été signées en province. La convention s'applique à la vente ou à la location avec un seuil minimum de 250 F lors de la fourniture initiale.

Le fournisseur, après avoir vérifié l'ouverture des droits du bénéficiaire aux prestations d'Assurance Maladie, exécute la commande conformément à la prescription médicale en respectant les termes de la nomenclature et du cahier des charges fixés par le TIPS. Il doit informer l'assuré de la dépense restant à sa charge en cas de délivrance d'un matériel d'accessoires ou d'options non inscrits au TIPS. Lorsque la prise en charge de l'appareil est subordonnée à une entente préalable, celle-ci, accompagnée de la prescription médicale, doit être soumise à l'organisme gestionnaire dont relève l'assuré. L'accord est réputé acquis en cas de non réponse par cet organisme dans le délai de 21 jours à compter de la date de réception de la demande d'entente préalable. La commande exécutée, le fournisseur transmet la facturation (imprimé de facturation et formulaire " livraison récupération d'appareils ", ce dernier étant en attente d'homologation), à la caisse gestionnaire concernée, qui conventionnellement doit effectuer son paiement au fournisseur sous 20 jours.

Remarque : tout assuré qui relève d'un des organismes d'assurance maladie d'une autre circonscription que celle des signataires de la convention peut demander à bénéficier de la dispense d'avance des frais sous réserve de l'accord et des conditions.

Conclusion

La réglementairement l'aérosolthérapie par nébulisation ne peut être conduite qu'avec un appareil et du petit matériel marqué CE, pour un médicament ayant une AMM pour cette voie d'administration.

Elle doit être prescrite par ordonnance médicale et doit avoir fait l'objet d'une demande d'entente préalable auprès de l'organisme gestionnaire pour sa prise en charge par l'assurance maladie.

Rappels

Une spécialité pharmaceutique correspond à un médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale (L 511-1 alinéa 5 - code santé publique), par opposition aux médicaments non spécialisés qui comprennent les médicaments officinaux, les préparations magistrales, les préparations de droguerie. Les médicaments spécialisés ne sont remboursables que s'ils figurent sur la liste des spécialités prévues par les articles L 162-17 et R 163-2 de la Sécurité sociale. Ils ne donnent lieu à remboursement que s'ils figurent sur cette liste à la date de leur prescription.

Modalités de remboursement

Les médicaments spécialisés doivent être prescrits par ordonnance médicale et pour certains d'entre eux, il devra s'agir d'une ordonnance hospitalière.
Les vignettes placées sur les conditionnements doivent être jointes et collées sur la partie de la feuille de soins prévue à cet effet. Cette vignette permet de différencier le taux de prise en charge (35 %, 65% ou 100 %) des médicaments spécialisés.

Tarifs de remboursement

Le remboursement des médicaments est effectué sur la base des prix réellement facturés. Ceux-ci ne peuvent pas dépasser des prix limites (Article L 593 Code de la Santé Publique). La commission de la transparence où siègent les trois Caisses Nationales d'Assurance Maladie et des représentants de l'Industrie Pharmaceutique, fixe la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. C'est un " Groupe Economique Inter-ministériel ", dans lequel les Régimes d'Assurance Maladie ne siègent pas, qui fixe les prix des spécialités remboursables.
Tableau XXXV.

Tableau XXXV : Taux de remboursement

	Taux de droit commun		ALD
Frais pharmaceutiques	Régime général mutualité sociale	professions indépendantes	Tous régimes d'assurance maladie
Médicaments			
Spécialités irremplaçables ou coûteuses	100 %	50 %	100 %
Autres spécialités			
- vignettes bleues	35 %	35 %	100 %
- vignettes blanches	65 %	50 %	100 %
Autres frais pharmaceutiques titre I du TIPS	65 %	52 %	100 %

Abstract

AEROSOL THERAPY

Last few years, the techniques of nebulization in aerosol therapy have been greatly developed. The inhalation of drugs allows their rapid deposit on the target organ and induces less side effects than their administration by the systemic route.

An aerosol is a suspension of solid or liquid particles in a gas or a gaseous mixture. The drug is diluted with a physiological salt solution. The particles are liquid. The aerosol is generated by several systems : the aerosol dosing system, the metered dose nebulizer, les chambres d'inhalation.

The deposit of the aerosol varies with the bronchi or bronchioles diameters and with the air outputs.
This article introduces briefly the anatomy and the physiology of the respiratory system, the and the main respiratory diseases.

The physico chemical characteristics of an aerosol are detailed. The solution must have a pH7, the same osmolarity than the plasma, and a defined viscosity. The physical processes involved in the aerosol deposit are the impactation, the sedimentation (small particles) and the diffusion.

The aerosol generators are medical devrices generating an aerosol from a liquid preparation. They allows drugs administrations in the treatment of otorhinolaryngological or bronchial diseases.

They are constituted in 1) a pneumatic or an ultrasonic nebulizor, 2) some added devices between the nebulisation vat and the patient, 3) a mask or a nasal, buccal nozzle.

The drugs which have an agreement in France with this administration route are 1) bronchodilators b2 mimetics (terbutalin, salbutamol) and anticholinergics such as ipratropium - corticoïds (budesonid), and cromoglycate in the asthma 2) mucolytics (dornase alfa) 3) antiinfectious drugs (pentamidine).

Other drugs are used without any agreement in France. This article points out the risks (bronchospasm, anaphylactic reactions) of these experimental drugs utilisations.

Key words : Aerosol, asthma, budesonide, chronic bronchitis, cromoglicate sodium, dornase alfa, ipratropium bromide, mucoviscidosis, nebulization, pentamidine isethionate, pneumocystosis, pneumology, salbutamol, terbutaline.

ANNEXES

GLOSSAIRE

ABREVIATIONS USUELLES EN PNEUMOLOGIE

PROPOSITIONS DE BONNES PRATIQUES DE L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

CODE T.I.P.S. DES GENERATEURS D'AEROSOL ET DU PETIT MATERIEL

GLOSSAIRE

■ **AÉROSOL** : suspension de particules solides ou liquides dans un gaz.

■ **AÉROSOLTHÉRAPIE** : traitement par un principe actif délivré par voie d'aérosol.

■ **ANTADIR** : Association Nationale pour le Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires. Subdivisée en SARD, l'ANTADIR est assujettie à de multiples missions qui ont pour but d'assurer la prise en charge du traitement à domicile de l'insuffisant respiratoire grave.

■ **CIRCUIT PATIENT** : ensemble des dispositifs accessoires placés entre la cuve de nébulisation et le malade (= tubulure acheminant l'aérosol vers le sujet).

■ **COALESCENCE** : réunion de particules liquidiennes en suspension, avec pour conséquence, l'augmentation du diamètre de ces particules.

■ **DIFFUSION** : mode de dépôt des particules de taille voisine du micron se déposant uniquement si les mouvements brownien les conduisent à percuter une paroi.

■ **DIAMETRE AÉRODYNAMIQUE MÉDIAN EN MASSE (MMAD)** : il permet de définir la granulométrie des particules nébulisées ; exprimé en µm il correspond diamètre médian aérodynamique massique qui correspond au diamètre de part et d'autre duquel se situe la moitié de la masse de solution nébulisée.

■ **DOSE EFFICACE** : dose thérapeutique réellement administrée jusqu'au site désiré.

■ **GÉNÉRATEUR D'AÉROSOL** : dispositif médical permettant la génération d'un aérosol à partir d'une préparation liquidienne (solution ou suspension).

■ **GRANULOMÉTRIE** : répartition en taille des particules d'un aérosol.

■ **IMPACTION** : mode de dépôt prédominant pour les particules de 5 à 10 µm qui se produit lorsqu'une particule ne peut suivre le courant aérien alors qu'elle rencontre une courbure ou une bifurcation.

■ **INHALATION** : pénétration dans les voies respiratoires de gaz.

■ **INTERFACE** : partie du circuit de délivrance de l'aérosol directement en contact avec le patient, embout buccal ou masque.

■ **NÉBULISATION** : action de créer un aérosol à partir d'une solution ou d'une suspension.

■ **RENDEMENT DU NÉBULISEUR** : pourcentage de produit mis dans la cuve de nébulisation qui arrive jusqu'à la bouche sous forme d'aérosol.

■ **SARD** : Services d'Assistance Respiratoire à Domicile. Ces sont des associations à but non lucratif régies par la loi de 1901 et regroupées au sein de l'ANTADIR

■ **SÉDIMENTATION** : mode de déposition des particules sous l'action de la pesanteur .

■ **VOLUME MORT** : volume restant dans l'appareil et les tuyaux en fin de nébulisation .

ABREVIATIONS USUELLES EN PNEUMOLOGIE

FRANÇAIS	
ANTADIR	Association Nationale pour le Traitement à Domicile de l'Insuffisant Respiratoire
SDRAA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë de l'Adulte
BC	Bronchite Chronique
	Mucoviscidose
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
VER	Volume Expiratoire de Réserve
VEMS	Volume Expiratoire Maximal Seconde
FiO2	Concentration de l'Oxygène dans l'air inspiré
CRF	Capacité Résiduelle Fonctionnelle
CVM	Capacité Vitale Maximal
CI	Capacité Inspiratoire
IRCG	Insuffisant Respiratoire Chronique Grave
PaO2	Pression Artérielle partielle en Oxygène
PCO2	Pression Artérielle du CO2
VT	Volume courant
DEP	Débit Expiratoire de Pointe
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
PO2	Pression en Oxygène
IR	Insuffisance Respiratoire
FR	Fréquence Respiratoire
VR	Volume Résiduel
SARD	Services d'Assistance Respiratoire à Domicile
TIPS	Tarif Interministériel des Prestations Sanitaires
CPT	Capacité Pulmonaire Totale
CV	Capacité Vitale

ANGLAIS	
ARDS	Acute Respiratory Distress syndrom
CB	Chronic Bronchitis
CF	Cystic Fibrosis
COAD	Chronic Obstructive Airway Disease
ERV	Expiratory Reserve Volume
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second
FIO2	Fractional Inspiratory Oxygen
FRC	Functional Residual Capacity
FVC	Forced Vital Capacity
IC	Inspiratory Capacity
PaO2	Arterial Partial Pressure of Oxygen
PCO2	Carbone Dioxyde Pressure
Vt	Tindal volume
PEF	Peak Expiratory Flow
PFT	Pulmonary Function Test
PO2	Oxygen Tension or Pressure
RF	Respiratory Failure
RR	Respiratory Rate
RV	Residual Volume
TLC	Total Lung Capacity
VC	Vital Capacity

PROPOSITIONS DE BONNES PRATIQUES DE L'AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

Issues des Assises nationales sur les bonnes pratiques de l'aérosothérapie par nébulisation 4-5 Avril 1997 Cité des sciences et de l'industrie La villette, PARIS

Ces bonnes pratiques sont destinées aux soignants, aux prescripteurs et à toute personne mettant en œuvre l'aérosolthérapie par nébulisation en milieu hospitalier, en centres de soins et à domicile.

Ce document ne prend pas en compte les bonnes pratiques de la nébulisation à visée diagnostique (scintigraphie de ventilation, test de provocation bronchique) ni la nébulisation chez les malades sous ventilation artificielle même si beaucoup de principes s'appliquent également dans ces situations.

I - LE SYSTEME DE NEBULISATION

Le système de nébulisation est un dispositif médical qui doit :

- soit avoir obtenu une homologation (jusqu' au 13 juin 1998),

- soit être revêtu du marquage CE et respecter la norme CEN (en préparation).

Le système de nébulisation comprend :

- un générateur d'aérosol incluant une cuve de nébulisation,

- un circuit de délivrance,

- éventuellement des fonctions annexes.

Les deux types de générateurs d'aérosol sont actuellement :

1)Les générateurs pneumatiques où la préparation médicamenteuse est nébulisée sous l'effet d'un gaz comprimé (effet Bernouilli).Le gaz propulseur peut être stocké sous pression (bouteille ou prise murale) ou produit par un compresseur.

2)Les générateurs ultrasoniques où la préparation médicamenteuse est nébulisée sous l'effet d'ultrasons (effets de cavitation). Les générateurs sont munis d'une simple ou d'une double cuve. Ils peuvent être équipés d'un réglage de la puissance de nébulisation.

Le circuit de délivrance est constitué de la partie du dispositif comprise entre le lieu de génération de l'aérosol et le patient.

Ce circuit de délivrance peut comporter un tuyau annelé ou lisse, situé entre le générateur et l'interface patient. l'interface entre le nébuliseur et le patient peut être (chez un patient non intubé ou trachéotomisé) :

- un embout buccal,

- des embouts narinaires,

- un masque nasal,

- un masque bucco-nasal,

- un raccord trachéal,

- une délivrance à proximité de l'entrée d'air d'une enceinte de Hood.

Le circuit de délivrance peut être occlus ou présenter des orifices destinés à l'admission d'air additionnel. L'orifice d'admission d'air principal et les orifices additionnels peuvent être équipés de valves unidirectionnelles interdisant la sortie d'aérosol à l'extérieur du circuit de délivrance.
Il peut comporter un circuit expiratoire, valvé ou non, pouvant être équipé d'un filtre recueillant les particules exhalées ou produites pendant l'expiration.

Des fonctions annexes des générateurs peuvent être intégrées aux générateurs, aux circuits de délivrance ou être proposées comme accessoires :

- déclenchement de la production et/ou de la délivrance de l'aérosol manuel ou asservi à l'inspiration du patient ou de son ventilateur,

- quantification du volume de la préparation délivré à chaque inspiration et du nombre d'inspirations,

- émission d'ondes sonores appliquées lors de la délivrance de l'aérosol (effet sonique) proposée dans favoriser le dépôt des particules dans le sinus,

- émission d'ondes sonores avec modification de la pression appliquée lors de la délivrance de l'aérosol (effet manosonique) proposée dans l'objectif de favoriser le dépôt des particules dans le sinus et dans la trompe d'Eustache,

- débit d'entraînement mobilisant l'aérosol,

- chauffage de l'aérosol,

- visualisation du débit inspiratoire,

- minuterie avec ou sans alarme,

- alarme sonore et lumineuse en cas de mauvais fonctionnement,

- module de mémorisation des séances.

Les systèmes de nébulisation sont classées en trois catégories selon le lieu de dépôt souhaité des principes actifs dans les voies respiratoires hautes et basses :

- dispositifs pour dépôt dans la sphère ORL produisant un aérosol de grosses particules dont la masse est majoritairement contenue dans des particules de plus de 5µm de diamètre .(NB :la taille optimale des particules pour un dépôt sinusien n'est pas connue et doit faire l'objet d'évaluation),

- dispositifs pour dépôt trachéo-bronchique produisant un aérosol dont la masse est majoritairement contenue dans des particules de 2 à 6 µm de diamètre,

- dispositifs pour dépôt pulmonaire profond produisant un aérosol dont la masse est majoritairement contenue dans des particules de 0,5 à 3 µm de diamètre.

La compatibilité du système de nébulisation avec la préparation prescrite et la stabilité de ses performances avec cette préparation doivent être vérifiées selon une procédure de test, dont les résultats sont validés (norme CEN, publications et/ou avis d'experts).

Les résultats écrits de ces tests peuvent être donnés par l'une des voies suivantes :

- laboratoire pharmaceutique qui commercialise le médicament dont l'AMM prévoit une administration par nébulisation et qui recommande pour son utilisation un ou plusieurs systèmes de nébulisation,

- fabricant du système d'aérosol,

- texte réglementaire,

- article scientifique.

Il n'est pas souhaitable d'utiliser un principe actif dans un ou des systèmes de nébulisation non testés pour l'utilisation de ce principe actif.

La source d'énergie d'un générateur pneumatique peut être un compresseur ou un gaz comprimé.

La pression et le débit de service d'alimentation de la cuve de nébulisation doivent être respectés afin de ne pas modifier la taille des particules.

Quand la pression et le débit de service de la cuve de nébulisation sont assurés par un gaz comprimé, il s'agit sauf prescription contraire d'air comprimé.
L'oxygène médical ne peut être considéré comme un simple gaz propulseur.

Il est utilisé sur prescription spécifique, après avoir vérifié l'absence d'incompatibilité avec le produit nébulisé et l'absence de contre-indication à l'oxygénothérapie à haut débit.

Une notice d'utilisation en français comprend les éléments précisés dans les exigences essentielles n°13 (annexe 1 du décret 95-292 du 16 mars 1996).

II - CHOIX D'UN SYSTEME DE NEBULISATION

Choix de l'interface entre nébuliseur et patient.

Les masques nasaux, les embouts narinaires ou les masques bucco-nasaux sont utilisés pour le traitement des affections ORL, sauf cas particuliers à justifier.

Pour les indications bronchiques et pulmonaires, on utilise un embout buccal, sauf contrainte ou indication particulière à justifier ; les masques bucco-nasaux ne doivent être utilisés pour les affections broncho-pulmonaires que si l'embout buccal ne peut l'être plus efficacement.

Chez le jeune enfant et le nourrisson, les interfaces seront adaptées à l'anatomie du patient.

Dans le cas de produits potentiellement dangereux pour l'entourage tel le PENTACARINAT®, le circuit de délivrance doit obligatoirement posséder une interface occluse et un circuit expiratoire muni d'un filtre arrêtant au moins 99% des particules d'un diamètre supérieur à 1µm.

Le choix du système de nébulisation dépend :

- des recommandations existantes concernant la forme galénique à nébuliser,

- de l'indication médicale : ORL, bronchique ou pulmonaire,

- du volume à nébuliser : la nébulisation d'une préparation ne doit pas excéder 10 minutes chez l'enfant et 20 minutes chez l'adulte, sauf indication contraire,

- du patient et de sa capacité d'adaptation au système de nébulisation,

- de critères économiques liés au système de nébulisation ou au médicament.

III - LES PRODUITS NÉBULISÉS

Les produits nébulisés peuvent être :

- un médicament ayant l'AMM par cette voie pour la nébulisation,

- un produit reconnu efficace par cette voie d'administration, que son action soit principalement pharmacologique ou physique (eau).

Il est déconseillé de nébuliser :

- des produits huileux susceptibles de provoquer une pneumopathie lipidique,

- de l'eau pure et des préparations hypotoniques, notamment de l'eau distillée,

- des préparations ayant des additifs potentiellement dangereux (tels les sulfites).

Il ne sera pas utilisé pour la nébulisation des produits non prévus pour cette voie d'administration lorsque sont disponibles, dans la même classe thérapeutique, des produits équivalents ayant l'AMM pour la nébulisation.

La préparation nébulisée doit toujours utiliser pour sa préparation des liquides stériles.

Les notices des médicaments destinés à la nébulisation précisent :

- la nature physique du principe actif (solution, suspension ou émulsion),

- sa sensibilité éventuelle au chauffage,

- la stabilité de la préparation éventuellement diluée,

- sa compatibilité éventuelle avec d'autres principes actifs dans une même cuve de nébulisation,

- la totalité des excipients,

- son pH,

- son osmolarité,

- les types de systèmes de nébulisation présentant des incompatibilités,

- les caractéristiques précises des systèmes de nébulisation recommandés.

IV - LES INDICATIONS de l'AÉROLTHÉRAPIE PAR NÉBULISATION

■ Maladie asthmatique et hyperréactivité bronchique dans le cadre d'autres bronchopathies

- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant léger : cromoglycate, en particulier chez le nourrisson selon les recommandations de l'AMM.

- Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant de l'enfant après échec des autres traitements : budésonide selon les recommandations de l'AMM.

- Traitement symptomatique des asthmes aigus sévères selon les recommandations de l'AMM, et des asthmes rebelles au traitement classique : terbutaline, salbutamol, bromure d'ipratopium.

■ Mucoviscidose

- Fluidification des sécrétions bronchiques chez les patients de plus de 5 ans ayant une CVF > 40 %, atteints de mucoviscidose : rh-Dnase selon les recommandations de l'AMM.

- Antibiothérapie selon des protocoles standardisés (aminosides, colimycine) pour les infections chroniques à pseudomonas en complément ou en alternance avec la voie systémique.

- Bronchodilatateurs en cas d'hyperréactivité bronchique selon les mêmes principes que pour les BPCO .

■ BPCO

- Fluidifications des sécrétions bronchiques au cours des poussées de BPCO après échec des autres traitements.

- Bronchodilatation dans les formes graves de BPCO après échec d'un traitement bien conduit par aérosol-doseur ou dispositifs multidoseurs à poudre : bromure d'ipratopium, terbulatine, salbutamol. La reconduite du traitement au-delà d'un mois n'est justifiée dans cette indication que si l'on apporte la preuve d'un bénéfice après une première prescription.

■ Pneumocystose

Prévention primaire ou secondaire après intolérance ou échec d'un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime : Pentacarinat® selon les indications de l'AMM.

■ Laryngites aiguës et oedème laryngé de l'enfant

- La nébulisation d'adrénaline est validée dans le traitement des laryngites aiguës de l'enfant.

- Les corticoïdes destinés à l'injection ne sont pas validés en nébulisation dans cette indication.

■ Bronchite aiguë et pneumopathie communautaire

Les traitements par nébulisation nécessitent validation dans ces indications.

■ Rhinites aiguës et chroniques, sinusites aiguës et chroniques à ostium ouvert, otites séro-muqueuses et otites chroniques

Les traitements par nébulisation nécessitent validation dans toutes ces maladies.

IV - MISE EN ŒUVRE DE L' AEROSOLTHERAPIE PAR NEBULISATION

■ Bonne pratique de la prescription

La prescription de la nébulisation précise :

- le principe actif,

- la dose par séance, ou préciser " jusqu'à la cessation de la formation du brouillard "

- la dilution quand elle est nécessaire (nature et volume du diluant),

- la durée de la séance,

- le nombre de séances par jour,

- le nombre de jours,

- le nébuliseur, le cas échéant son gaz propulseur, l'interface nébuliseur patient ou, au minimum, le lieu de dépôt souhaité du principe actif,

- l'interface entre le système de nébulisation et la face,

- le réglage de la puissance si le nébuliseur est équipé d'un tel réglage,

- le montant de la séance par rapport aux autres soins éventuels, en particulier par rapport à la séance de kinésithérapie chez les sujets encombrés chez lesquels la pénétration de l'aérosol est limité

■ Bonne pratique de mise en œuvre de l'aérosolthérapie

En dehors de spécifications données sur les mentions légales de l'AMM ou d'indications des prescripteurs, la personne désignée par le prescripteur ou à défaut par le pharmacien pour mettre en œuvre la nébulisation peut faire le choix d'un système de nébulisation : appareil ultrasonique ou pneumatique et des fonctions accessoires (débit intermittent ou continu, type d'interface nébuliseur-patient et autres fonctions). Le prescripteur sera averti des solutions techniques retenues.

L'utilisation d'oxygène médical nécessite une prescription spécifique d'oxygène médical (débit et durée) et le respect des bonnes pratiques de distribution des gaz médicaux.

Pour des systèmes de nébulisation pneumatiques, la personne désignée par le prescripteur ou a défaut par le pharmacien pour mettre en œuvre la nébulisation vérifie :

- que le débit d'alimentation prescrit est conforme aux recommandations d'utilisation du fabricant du système de nébulisation en cas d'utilisation d'un gaz propulseur ;

à défaut de précision du débit sur la prescription, c'est ce débit recommandé qui sera utilisé,

- que la pression d'alimentation est conforme aux spécifications de compresseur et aux spécifications de la cuve de nébulisation en cas d'utilisation d'un compresseur.

Les conseils d'utilisation sont consignés par écrit.

Les patients ou leurs familles doivent être informés par le prescripteur, pharmacien, kinésithérapeuthe, infirmière, ou technicien d'assistance respiratoire, à la préparation et à l'utilisation du dispositif de nébulisation et des médicaments à nébuliser.

Les patients sont formés à la bonne technique d'inhalation des aérosols par le prescripteur, un kinésithérapeute ou une infirmière.

La respiration doit être lente et profonde, ce qui permet a l'aérosol de se déposer un peu plus avant l'expiration.

Si la respiration est trop rapide, les grosses goutelettes vont s'impacter, et les petites n'auront pas le temps d'atteindre les profondeurs du poumon.

Les personnels désignés par le prescripteur ou à défaut par le pharmacien pour mettre en œuvre ces bonnes pratiques sont formés à cet effet. Ils sont aptes à se conformer aux notices d'instructions des différents dispositifs médicaux et des médicaments utilisés.

Le prescripteur doit s'assurer auprès du patient ou de la personne chargée de mettre en œuvre la nébulisation que la surveillance de la nébulisation est assurée et qu'elle est adaptée à sa prescription.

L'entretien et la désinfection des systèmes de nébulisation.

Les systèmes à usage unique ne seront jamais réutilisés. Ils ne sont utilisables que pour une seule séance.
L'entretien des systèmes de nébulisation à patient unique ou réutilisables se fait selon les instructions mentionnées dans la notice d'utilisation fournie par le fabricant.

La fréquence d'entretien, la nature de cet entretien (désinfection, contrôles) et la durée d'utilisation pourront être complétées par la prescription ou par les procédures internes du distributeur, mais ne pourront être moins contraignantes que les spécifications du fabricant du dispositif médical concerné.

CODE T.I.P.S. DES GENERATEURS D'AEROSOL ET DU PETIT MATERIEL

(T.I.P.S.= Tarif interministériel des prestations sanitaires. Il définit le prix de beaucoup de prothèses et appareillages, en particulier celui de la location de générateurs d'aérosol)

■ **101C14** : appareils générateurs d'aérosol spécifiques du traitement des affections de la sphère ORL

* **101C14.1** : Générateurs manosoniques automatiques pour le traitement des affections tubotympaniques

-101C14.11 : location hebdomadaire (129.00 F)
-101C14.12 : Achat du consommable lors de la livraison de l'appareil (110.00F)

■ **101C0**3 : Appareils générateurs d'aérosol pour le traitement des affections respiratoires

* **101C03.**1 : Sans générateurs de vapeur (appareils pneumatiques ou ultrasoniques)

-101C03.11 : location hebdomadaire pour une durée de traitement inférieur ou égal à 4 semaines (61.00 F)
-101C03.12 : location hebdomadaire pour une durée de traitement supérieur à 4 semaines :
. 101C03.121 : première période jusqu'à la 65ème semaine (30.00 F)
. 101C03.122 : deuxième période au-delà de la 65ème semaine (18.00 F)
-101C03.13 : Achat de nébuliseurs ou de masque pour les générateurs pneumatiques (84.80 F)
-101C03.14 : renouvellement du masque (17.16 F)

* **101C03.2** : Appareils avec humidificateur (générateur de vapeur)
- 101C03.21 : Sans réchauffeur
. 101C03.211: première période jusqu'à la 65ème semaine (100.00 F)
. 101C03.212 : deuxième période au-delà de la 65ème semaine (62.00F)
- 101C03.22 : Avec réchauffeur
. 101C03.221: première période jusqu'à la 65ème semaine(120.00F)
. 101C03.222 :deuxième période au-delà de la 65ème semaine(74.00F)
- 101C03.23 Achat du nébuliseur ou du masque (84.80F)
- 101C03.24 : Renouvellement du masque (17.16 F)
- 101C03.25 : Forfait pour 4 semaines à partir de la cinquième semaine pour le remplacement des accessoires (92.00F)

■ **101C05** : Appareils générateurs d'aérosol pour le traitement de la mucoviscidose à fonction respiratoire

* **101C05.2** Sans générateur de vapeur
- 101C05.21 : Location hebdomadaire pour une durée de traitement inférieure ou égale à 4 semaines (130.00F)
- 101C05.22 : : location hebdomadaire pour une durée de traitement supérieur à 4 semaines
. 101C05.221 : première période jusqu'à la 65ème semaine (64.00 F)
. 101c05.222 : deuxième période au-delà de la 65ème semaine(38.00 F)

***101C05.3** : avec générateur de vapeur
- 101C05.31 : sans réchauffeur
. 101C05.311: première période jusqu'à la 65ème semaine (130.00F)
. 101C05.312: deuxième période au-delà de la 65ème semaine(80.00F)
- 101C05.32 : avec réchauffeur
. 101C05.321: première période jusqu'à la 65ème semaine(140.00F)
. 101C05.322: deuxième période au-delà de la 65ème semaine(86.00F)
- 101C05.33 : Forfait pour 4 semaines à partir de la cinquième semaine pour le remplacement des accessoires (92.00 F)

Résumés des derniers numéros parus

Au sommaire du n°3 1999 de Dossier CNHIM

La maladie des membranes hyalines (MMH) ou syndrome de détresse respiratoire (SDR) du prématuré a pour principale cause un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire. La MMH correspond à une immaturité alvéolaire. Le surfactant pulmonaire est un complexe multimoléculaire composé de phospholipides et d'apoprotéines spécifiques. Sa composition est dépendante du degré de maturation pulmonaire. Il permet d'éviter le collapsus de la membrane alvéolaire. Il possède un effet anti-œdémateux et participe également aux mécanismes de défenses broncho-alvéolaires. Chez l'Homme, il existe une très nette corrélation entre la maturation pulmonaire et la cortisolémie dosée dans le sang du cordon. Liggins a mis en évidence le bénéfice des glucocorticoïdes chez le prématuré en s'appuyant sur le rôle physiologique des glucocorticoïdes endogènes sur la maturation pulmonaire. fœtale. À la naissance, en cas de déficit en surfactant, il se développe après quelques mouvements respiratoires une dilatation des bronchioles avec nécrose épithéliale, desquamation des cellules et fuite des protéines plasmatiques, l'ensemble constituant la MMH. L'insuffisance respiratoire aiguë qui en résulte va nécessiter une oxygénothérapie et souvent une ventilation assistée. La dexaméthasone et la bétaméthasone qui passent facilement la barrière placentaire sous forme active et sont faiblement inactivées par la 11 ß hydroxystéroïde deshydrogénase, sont indiquées dans la prévention de la MMH. Cette corticothérapie anténatale permet d'une part une diminution de l'incidence de la MMH (protocole de Liggins, notamment) chez le grand prématuré (et très peu chez les nouveau-nés de plus de 34 semaines d'aménorrhée), d'autre part une réelle efficacité sur les autres complications du grand prématuré : hémorragies intraventriculaires, persistance du canal artériel, leucomalacies périventriculaires. Son intérêt dans l'entérocolite ulcéronécrosante est discuté. L'effet thérapeutique est fortement dépendant du délai entre le début de la cure (première injection) et l'accouchement. Les résultats ne sont pas en faveur de la répétition des cures au delà de 3.

Les pancréatites aiguës (PA) correspondent à une inflammation du pancréas, qui peut aller du simple œdème à la nécrose hémorragique. La nécessité d'une nutrition artificielle - entérale ou parentérale totale - résulte de la situation catabolique majeure que constitue la PA nécrosante, compte-tenu du rôle aggravant de l'infection, du recours fréquent à une ou plusieurs interventions chirurgicales et de séjours hospitaliers prolongés. Si le bénéfice d'une intervention nutritionnelle au cours de la PA n'a jamais été démontré formellement, son semble évident.

Au sommaire du n°4 1999 de Dossier CNHIM

Les sartans. Les sujets souffrant d'hypertension artérielle (HTA) - pression artérielle diastolique (PAD) supérieure à 90 mmHg et pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 140 mmHg - ont un risque relatif significativement accru de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. L'insuffisance cardiaque est définie comme l'incapacité du cœur à assurer dans des conditions normales le débit sanguin nécessaire aux besoins métaboliques et fonctionnels des différents organes. Le système rénine angiotensine est fortement impliqué dans la régulation de l'homéostasie cardio-vasculaire. L'angiotensinogène est une glycoprotéine catabolisée par la rénine en angiotensine I, elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'activation des récepteurs AT1 par l'angiotensine II est à l'origine de ses effets physiologiques et potentiellement délétères. La mise en route d'un traitement médicamenteux est décidée en fonction des chiffres tensionnels, de l'âge, des cofacteurs de risque ou des antécédents cardiovasculaires. Un objectif tensionnel < 90/140 mmHg a été recommandé. Les sartans, antagonistes non peptidiques de l'angiotensine II, nouvelle famille d'antihypertenseurs ont trouvé leur place dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (indication AMM). Ils permettent une baisse de la PA comparable à celle obtenue avec les autres antihypertenseurs, sans toutefois nécessiter une stimulation préalable du système rénine-angiotensine. L'association à une faible dose de diurétique permet de potentialiser l'efficacité antihypertensive. Ils sont bien tolérés et leurs effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des infections respiratoires hautes, des douleurs musculosquelettiques. La fréquence de la toux est comparable à celle du *placebo*, ce qui les différencie des IEC. Ils sont contre-indiqués en cas de sténose bilatérale des artères rénales, d'hyperkaliémie et de grossesse. En France, cinq sartans ont été successivement commercialisés depuis 1995 dans l'HTA, soit seuls : losartan, valsartan, irbésartan, candésartan, telmisartan, soit associés à un diurétique thiazidique, l'hydrochlorothiazide. L'éprosartan a obtenu une AMM dans l'HTA mais n'est pas encore commercialisé sur le marché français. Les sartans, du fait de leur mode d'action, sont actuellement en phase d'évaluation dans l'insuffisance cardiaque.